

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 084**

51 Int. Cl.:

C07D 209/88	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2010 E 10786195 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2441753**

54 Título: **Compuesto tetracíclico**

30 Prioridad:

10.06.2009 JP 2009139691

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

24.06.2016

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**KINOSHITA KAZUTOMO;
ASOH KOHSUKE;
FURUICHI NORIYUKI;
ITO TOSHIYA;
KAWADA HATSUO;
ISHII NOBUYA;
SAKAMOTO HIROSHI;
HONG WOOSANG;
PARK MINJEONG;
ONO YOSHIYUKI;
KATO YASUHARU;
MORIKAMI KENJI;
EMURA TAKASHI y
OIKAWA NOBUHIRO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 575 084 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

Compuesto tetracíclico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, sales o solvatos del mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a este compuesto y proporciona un medicamento, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, inhibidores de ALK y productos farmacéuticos para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades, que incluyen cáncer, metástasis de cáncer, depresión o trastorno de la función cognitiva que comprenden dicho compuesto. Además, la presente invención se refiere al uso de dicho compuesto para la preparación de la composición farmacéutica.

15 La cinasa de linfoma anaplásico (ALK) es una de las tirosina cinasas receptoras que pertenecen a la familia de receptores de insulina (Documentos de no Patente n.º 1 y 2).

Se informó que, debido a la alteración genética de ALK (translocación, mutación puntual y amplificación de genes), eventualmente hay una activación anormal de ALK en la oncogénesis.

20 Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, ALK forma EML4-ALK debido a translocación cromosómica, que conduce a la activación constitutiva de la tirosina cinasa, y adquiere una actividad tumorigénica (Documento de no Patente 1). Además, se informó de la translocación de ALK linfoma anaplásico sistémico de células grandes (ALCL) y tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) (Documento de no Patente N.º 3 y 4) y en el cáncer de esófago (Documento de no Patente 5). También se encontró que la mutación puntual activa (aproximadamente el %) o la amplificación de genes de ALK está implicada en la oncogénesis de neuroblastoma (Documento de no Patente N.º 6 y 7).

30 Por otro lado, también se informó en los tumores activados por pleiotrofina (PTN) o midquina (MK) (Documento de no Patente N.º 8 y 9), ambos ligandos para ALK.

Además, a partir de un estudio usando ratones nuligénicos para ALK, se sugirió que un inhibidor para ALK es útil como un agente antidepresivo o como un agente preventivo o terapéutico para los trastornos de la función cognitiva (Documento de no Patente 10 y Documento de Patente 1).

35 Por lo tanto, un compuesto que tiene una actividad inhibitoria en ALK será muy útil para la prevención o el tratamiento del cáncer, depresión y trastornos de la función cognitiva, etc.

Mientras tanto, como un material inhibidor de ALK, hay algunos compuestos entre los inhibidores multicinasa que tienen una actividad inhibitoria en ALK como una de sus actividades. Por ejemplo, como un inhibidor para c-MET (factor de transición de mesénquima-epitelio) y ALK, se indicó el PF02341066 que tiene una estructura 2-aminopiridina (Documento de Patente 2, Documento de no Patente N.º 11 y 12). Como un inhibidor para FAK, ZAP70, IGF-1R y ALK, etc., se indicó que el NVP-TAE684 tiene una estructura 2,4-diaminopirimidina (Documento de Patente 3 y Documento de no Patente 13). Además, se ha indicado las 2,4-diaminopirimidinas y las 2,4-diaminoquinazolininas (Documento de Patente 4), piridopirazininas (Documento de Patente 5), pirazol [3,4-C] isoquinolininas (Documento de Patente 6), tiazoles (Documento de Patente 7), compuestos tricíclicos (Documento de Patente 8) e indazoles (Documento de Patente 9) y similares. El Documento de Patente 10 se refiere a compuestos indol[3,2-j]fenantridina y composiciones de los mismos para su uso en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades de seres humanos y animales, incluyendo las enfermedades parasitarias, como las de origen Apicomplexan.

50 Sin embargo, los compuestos tetracíclicos de la presente invención no se divulgan en ninguno de los documentos descritos anteriormente.

Como un compuesto tetracíclico que exhibe una actividad antitumoral, se conocen compuestos tetracíclicos que comprenden una estructura de carbazol, como elipticina.

55 Sin embargo, su mecanismo de acción se basa en la interacción con el ADN para exhibir toxicidad celular (Documento de no Patente 15), y no hay descripción alguna de la actividad de inhibición de ALK por los compuestos tetracíclicos.

[Lista de documentos]

60 [Documento de Patente 1] WO 2007/023310 A2
 [Documento de Patente 2] WO 2006/021884 A2
 [Documento de Patente 3] WO 2004/080980 A1
 [Documento de Patente 4] WO 2009/008371 A1
 65 [Documento de Patente 5] WO 2007/130468 A2
 [Documento de Patente 6] WO 2005/009389 A2

[Documento de Patente 7] WO 2005/097765 A1

[Documento de Patente 8] WO 2008/021369 A2

[Documento de Patente 9] WO 2009/013126 A1

[Documento de Patente 10] WO 00/69856 A1

5 [Documento de no Patente 1] Proc Natl Acad Sci Estados Unidos, Vol. 101, páginas 13306-13311, 2004

[Documento de no Patente 2] Nature, Vol. 448, páginas 561-566, 2007

[Documento de no Patente 3] Blood, Vol. 72, páginas 234-240, 1988

[Documento de no Patente 4] Cancer Res, Vol. 59, páginas 2776-2780, 1999

[Documento de no Patente 5] World J Gastroenterol, Vol. 12, páginas 7104-7112, 2006

10 [Documento de no Patente 6] Nature, Vol. 455, páginas 930-935, 2008

[Documento de no Patente 7] Nature, Vol. 455, páginas 971-974, 2008

[Documento de no Patente 8] J Biol Chem, Vol. 276, páginas 16772-16779, 2001

[Documento de no Patente 9] J Biol Chem, Vol. 277, páginas 35990-35999, 2002

[Documento de no Patente 10] Neuropsychopharmacology, Vol. 33, páginas 685-700, 2008

15 [Documento de no Patente 11] Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006, 47: Abst LB-271

[Documento de no Patente 12] Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006, 47: Abst LB-273

[Documento de no Patente 13] Proc Natl Acad Sci Estados Unidos Vol. 104, páginas 270-275, 2007

[Documento de no Patente 14] Current Organic Chemistry, Vol. 5, Issue N.º 5, páginas 507-518, 2001

20 [Documento de no Patente 15] Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents, Vol. 4, Issue No. 2, páginas 149-172, 2004

Sumario de la invención

Problemas para resolver por la invención

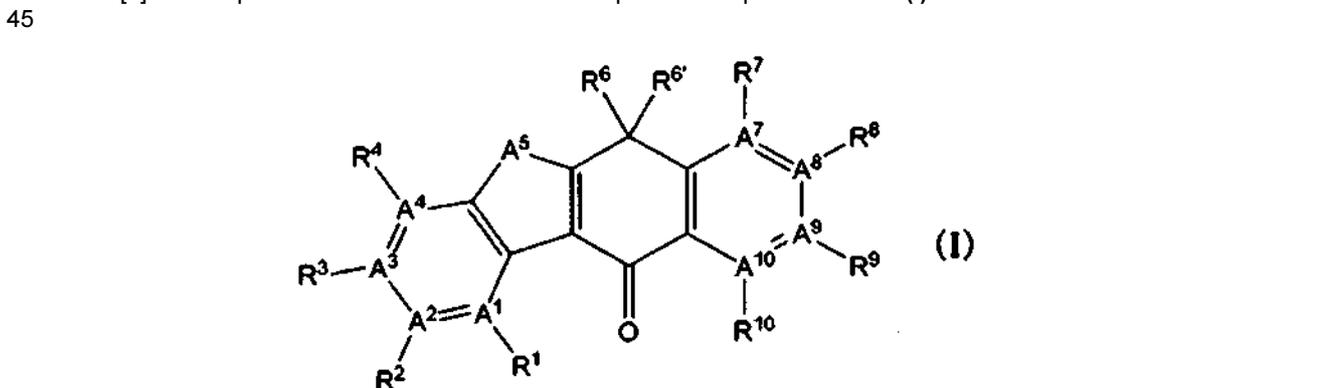
25 La presente invención es para proporcionar compuestos inhibidores de ALK que tienen una estructura novedosa. Además, el objetivo de la presente invención es proporcionar unos productos farmacéuticos para la profilaxis o el tratamiento que comprenden los compuestos inhibidores de ALK que es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad acompañada por una anomalía de ALK, por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, depresión y trastorno de la función cognitiva.

Medios para resolver los problemas

35 Como un resultado de los estudios extensos de los inventores de la presente invención, se encontró que los compuestos tetracíclicos que están representados por la siguiente Fórmula (1) con una estructura claramente diferente de cualquier otro compuesto farmacéutico existente, que tienen una excelente actividad inhibidora de ALK, son útiles para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades, que incluyen cáncer, metástasis de cáncer, depresión y trastorno de la función cognitiva, y tienen una eficacia notable contra dichas enfermedades. Por consiguiente, la presente invención se completó.

40 Se desvelan en el presente documento compuestos tetracíclicos, un medicamento y una composición farmacéutica que comprende los compuestos, etc. mostrados a continuación.

[1] Un compuesto o sal o solvato del mismo representado por la Fórmula (I):



[en la que,

50 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9$ y A^{10} representan todos C, o uno cualquiera de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 y A^9 representa N (con la condición de que, cuando representa N, no existe un grupo sustituyente del mismo) y los restantes representan C; A^5 se selecciona entre NR^5, O y S ;

R^1 y R^{10} cada uno representa independientemente [1] un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, [3] un átomo de halógeno o [4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o

grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (3) un grupo alquenilo C₂₋₈,
 (4) un grupo alquinilo C₂₋₈,
 (5) un grupo ciano,
 10 (6) un átomo de halógeno,
 (7) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m2}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilsulfonilo C₁₋₈,
 m2: 0~2, y
 (8) un grupo nitro;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con [1] átomos de halógeno, [2] grupo o grupos hidroxilo o [3] grupo o grupos alcoxi C₁₋₈
 20 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀,
 (4) un grupo ciano,
 (5) un grupo alcanilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀
 (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3a}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{3A}, R^{3A}: [1] un grupo arilo C₆₋₁₀, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, o [4] un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀,
 m3a: 0~2,
 25 (7) un grupo hidroxycarbonilo,
 (8) un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos hidroxilo o [2] un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈,
 (9) un átomo de halógeno,
 30 (10) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3b}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀, m3b: 0~2,
 (11) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀ o [2] un grupo o grupos ariloxi C₆₋₁₀,
 (12) un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 35 (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3c}-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3c: 0~2,
 (14) un grupo nitro,
 (15) un grupo hidroxilo,
 40 (16) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{3B}, R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3d}-amino, o [5] un átomo de halógeno,
 m3d: 0~2,
 (17) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 45 (18) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 (19) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3e}-aminocarbonilo que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀
 m3e: 0~2,
 (20) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros,
 (21) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 50 (22) un grupo alquiltio C₁₋₈,
 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀,
 (24) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈
 (25) un grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈,
 55 (26) un grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (27) un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con uno o más R^{3C}, R^{3C}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno, o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,
 (28) un grupo cicloalquil C₃₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo, y
 60 (29) un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alquilo C₁₋₈ y [2] un grupo alcoxi C₁₋₈;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 65 (1) un átomo de hidrógeno,

- (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo ciano,
 (7) un grupo aminocarbonilo,
 (8) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4a}-aminocarbonilo,
 m4a: 1~2,
 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
 (10) un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 (11) un átomo de halógeno,
 (12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4b}-amino,
 m4b: 0~2,
 (13) un grupo hidroxilo, y
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{5A},
 R^{5A}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈, [5] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m5}-amino, [6] un grupo arilo C₆₋₁₀, o [7] un grupo alquilitio C₁₋₈,
 m5: 0~2,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, y
 (6) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;

R⁶ y R^{6'} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (2) un grupo alqueno C₂₋₈, y
 (3) un grupo alquino C₂₋₈; o
 R⁶ y R^{6'} se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar:
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o
 (5) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquil C₁₋₈arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{7A},
 R^{7A}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m7a}-amino, [2] un hidroxilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 m7a: 0~2,
 (4) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 (5) un grupo nitro, y
 (6) un grupo hidroxilo;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8A}
 R^{8A}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8A1}, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8a}-amino que puede sustituirse con un átomo de halógeno, y [3] un grupo hidroxilo,
 m8a: 0~2,
 R^{8A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8b}-aminosulfonilo, [4] un grupo oxo, [5] un alcoxicarbonilo C₁₋₈, o [6] un alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)aminosulfonilo,
 m8b: 0~2,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B},
 R^{8B}:
 <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8B1},
 <2> un grupo alqueno C₂₋₈,

- <3> un grupo alquinilo C₂₋₈,
 <4> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos ciano o [2] un grupo o grupos alquilo C₁₋₈, <5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B2},
 5 <6> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C₂₋₈ y [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <7> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <8> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <9> un grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 14 miembros,
 10 <10> un grupo oxo,
 <11> un grupo ciano,
 <12> un grupo alcanofilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8B3},
 <13> un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₈,
 <14> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8c}-aminosulfonilo,
 15 <15> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino,
 <16> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8d}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{8B4},
 <17> un grupo hidroxilo,
 <18> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8e}-aminocarbonilo, o
 20 <19> un grupo alcoxycarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino
 m8c: 0~2
 m8d: 0~2
 m8e: 0~2
 R^{8B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo hidroxilo o [3] un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈
 R^{8B2}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo alquilo C₁₋₈, [3] un grupo oxo, [4] un grupo hidroxilo, o [5] un
 25 átomo de deuterio,
 R^{8B3}: un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8f}-amino,
 m8f: 0~2,
 R^{8B4}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o [2] un grupo hidroxilo,
 30 (5) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈,
 (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8g}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{8C},
 m8g: 0~2,
 R^{8C}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8h}-amino que puede sustituirse con un sustituyente o
 35 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en <1> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8i}-aminosulfonilo, <2>
 un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, <3> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈ y <4> un grupo alcoxycarbonil C₁₋₈(alquil
 C₀₋₈)aminosulfonilo, [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, o [4] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un
 grupo hidroxilo,
 m8h: 0~2,
 m8i: 0~2,
 40 (7) un grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un
 grupo o grupos oxo,
 (8) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse
 con uno o más R^{8D},
 R^{8D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo
 45 alquilsulfonilo C₁₋₈, o [4] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,
 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
 (10) un grupo alcoxi C₀₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 (11) un átomo de halógeno,
 50 (12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8j}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{8H},
 m8j: 0~2,
 R^{8H}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (13) un grupo hidroxilo,
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E},
 55 R^{8E}:
 <1> un grupo hidroxilo,
 <2> un átomo de halógeno,
 <3> un grupo hidroxycarbonilo,
 60 <4> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <5> un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede
 sustituirse con uno o más R^{8E1},
 <6> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k1}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{8E2},
 m8k1: 0~2,
 65 <7> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8E3},
 <8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,

<9> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k2}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{8E6},
 m8k2: 0~2,
 <10> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E7},
 <11> un grupo alquiltio C₁₋₈,
 <12> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <13> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

5

R^{8E1}:

<1> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 <2> un grupo alcanóilo C₁₋₈,
 <3> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k3}-aminosulfonilo,
 m8k3: 0~2, o
 <5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

10

15

R^{8E2}:

<1> un grupo hidroxilo,
 <2> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 <3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 <4> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k4}-amino y [2] un átomos de halógeno,
 m8k4: 0~2,
 <5> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k5}-aminocarbonilo,
 m8k5: 0~2,
 <6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k6}-aminosulfonilo que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 m8k6: 0~2, o

20

25

30

35

R^{8E3}:

<1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <2> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <3> un grupo hidroxilo,
 <4> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <5> un grupo alcoxi C₁₋₈,
 <6> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 <7> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k8}-aminocarbonilo
 m8k8: 0~2,
 <9> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 <10> un grupo oxo, o
 <11> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcanóilo C₁₋₈, [2] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ y [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

40

45

50

R^{8E6}:

<1> un grupo alquencilcarboniloxi C₂₋₈,
 <2> un grupo hidroxilo,
 <3> un grupo ciano,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k9}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo
 m8k9: 0~2,
 <5> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 <6> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <7> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈, o
 <8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,

55

60

65

R^{8E7}:

- <1> un grupo hidroxilo, o
 <2> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,

5

(15) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8F},
 R^{8F}:

- <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8F1},
 <2> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <3> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 <4> un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈,
 <5> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <6> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8F2},
 <7> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <8> un grupo hidroxilo, o
 [9] un grupo arilo C₆₋₁₀,
 R^{8F1}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, o [3] un átomo de halógeno,
 R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈, o [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

10

15

20

- (16) un grupo heteroariloxilo de 5 a 14 miembros,
 (17) un grupo heterocicloalquilcarboniloxilo de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8n}-aminosulfoniloxilo,
 m811: 0~2,
 (19) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos (alquil C₁₋₈)_{m8l2}-amino, [2] un grupo o grupos hidroxilo o [3] un grupo o grupos hidroxycarbonilo,
 m812: 0~2,
 (20) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8G},
 R^{8G}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8l3}-amino,
 m813: 0~2,
 (21) un grupo heterocicloalquilcarboniloxilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 (22) un grupo alquenoiloxilo C₂₋₈, y
 (23) un grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno;

25

30

35

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9A},
 R^{9A}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈, o [5] un grupo hidroxycarbonilo,
 R^{9A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (3) un grupo alquenoilo C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9B},
 R^{9B}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9a}-amino, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más grupos R^{9B1},
 R^{9B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 m9a: 0~2,
 (4) un grupo alquinoilo C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9C},
 R^{9C}: [1] un grupo alcoxi C₁₋₈, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9b}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9C1},
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [5] un grupo hidroxilo, [6] un grupo hidroxycarbonilo, o [7] un grupo alquiloiloxycarbonilo C₁₋₈,
 m9b: 0~2,
 R^{9C1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o [3] un grupo oxo,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9D},
 R^{9D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o [4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, o [5] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 (7) un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede sustituirse con uno o más R^{9E},
 R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxycarbonilo, o [4] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo, o [5] un grupo alcoxi C₁₋₈,
 (8) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 (9) un grupo ciano,

50

55

60

65

- (10) un grupo alcanóilo C₁₋₈,
 (11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 (12) un átomo de halógeno,
 5 (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9c}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{9F},
 m9c: 0~2,
 (14) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C₁₋₈)_{m9d}-amino,
 m9d: 0~2,
 10 (15) un grupo alquilsulfonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino,
 (16) Un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9e}-aminosulfonil(alquil C₀₋₈)amino,
 m9e: 0~2,
 (17) un grupo nitro,
 (18) un grupo hidroxilo,
 15 (19) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9G},
 R^{9G}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxycarbonilo, [3] un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9g1}-amino, [5] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9G1}, [6] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, o [7] un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 20 m9 g1: 0~2,
 R^{9G1}: [1] un grupo C₁₋₈, o [2] un grupo hidroxycarbonilo,
 (20) un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [2] un grupo o grupos alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 (21) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 25 (22) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C₁₋₈)_{m9f}-amino,
 m9f: 0~2,
 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C₁₋₈)_{m9g}-amino,
 m9 g: 0~2,
 (24) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9 h}-aminosulfonilo,
 30 m9 h: 0~2,
 (25) un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈, y
 (26) un grupo hidroxycarbonilo].
- 35 [2] El compuesto de acuerdo con el anterior [1] o una sal o solvato del mismo, en el que R³ es un grupo ciano o un átomo de halógeno.
 [3] El compuesto de acuerdo con el anterior [1] o una sal o solvato del mismo, en el que A⁵ es NR⁵ y R⁵ es un átomo de hidrógeno.
 40 [4] El compuesto de acuerdo con el anterior [1] o una sal o solvato del mismo, en el que todos los de A¹, A², A³, A⁴, A⁷, A⁸, A⁹ y A¹⁰ son un átomo de carbono.
 [5] El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo, en el que:
- 45 A¹, A², A³, A⁴, A⁷, A⁸, A⁹ y A¹⁰ todos representan C, o uno cualquiera de A², A³, A⁴, A⁷, A⁸ y A⁹ representa N (con la condición de que, cuando representa N, no existe grupo sustituyente del mismo) y los restantes representan C; A⁵ se selecciona entre NR⁵, O y S;
R¹ representa [1] un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, o [3] un átomo de halógeno;
R² se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 50 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (3) un grupo ciano,
 (4) un átomo de halógeno, y
 (5) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m2}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilsulfonilo C₁₋₈,
 m2: 0~2;
- 55 **R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:**
- 60 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3a}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{3A},
 R^{3A}: [1] un grupo arilo C₆₋₁₀, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, o [4] un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀,
 m3a: 0~2,
 65 (5) un grupo hidroxycarbonilo,
 (6) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,

- (7) un átomo de halógeno,
 (8) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3b}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3b: 0~2,
 (9) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀ o
 [2] un grupo o grupos ariloxi C₆₋₁₀,
 (10) un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈
 que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (11) un grupo nitro,
 (12) un grupo hidroxilo,
 (13) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{3B},
 R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo arilo C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo, [4] un
 grupo (alquil C₁₋₈)_{m3d}-amino, o [5] un átomo de halógeno,
 m3d: 0~2,
 (14) un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10,
 (15) un grupo heteroariloxi de 5 a 14,
 (16) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3e}-aminocarboniloxi que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3e: 0~2,
 (17) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo alquiltio C₁₋₈,
 (19) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que
 puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈,
 (20) un grupo alcoxycarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈,
 (21) un grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈
 que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (22) un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o
 grupos alcoxi C₁₋₈,
 (23) un grupo cicloalquilo C₃₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi, y
 (24) un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi que puede sustituirse con un sustituyente o
 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alquilo C₁₋₈ y [2] un grupo alcoxi
 C₁₋₈;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,
 (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (4) un grupo ciano,
 (5) un grupo aminocarbonilo,
 (6) un grupo hidroxycarbonilo,
 (7) un átomo de halógeno,
 (8) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4b}-amino,
 m4b: 0~2,
 (9) un grupo hidroxilo, y
 (10) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{5A}, R^{5A}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un
 grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈, [5] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m5}-amino, o
 [6], un grupo alquiltio C₁₋₈,
 m5: 0~2, y
 (3) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;

R⁶ y R^{6'} son cada uno independientemente:

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈, o R⁶ y R^{6'} se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para
 formar,
 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o
 (3) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno, y
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{7A},

R^{7A}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m7a}-amino, o [2] un grupo hidroxilo,
m7a: 0~2;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8A},
R^{8A}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8A1}, [2] un
10 grupo (alquil C₁₋₈)_{m8a}-amino que puede sustituirse con un átomo de halógeno, y [3] un grupo hidroxilo,
m8a: 0~2,
R^{8A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8b}-aminosulfonilo, o
[4] un grupo oxo,
m8b: 0~2,
(3) un grupo alqueno C₂₋₈,
15 (4) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B},
R^{8B}:
- <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8B1},
<2> un grupo alqueno C₂₋₈,
20 <3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede sustituirse con [1] un grupo o grupos ciano o [2] un grupo o
grupos alquilo C₁₋₈,
<4> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B2},
<5> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre
el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C₁₋₈ y [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
25 <6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
<7> un grupo oxo,
<8> un grupo ciano,
<9> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8B3},
<10> un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₈,
30 <11> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8c}-aminosulfonilo,
<12> un grupo alquilsulfonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈) amino,
<13> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8d}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{8B4},
<14> un grupo hidroxilo, o
35 <15> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8e}-aminocarbonilo,
m8c: 0~2,
m8d: 0~2,
m8e: 0~2,
R^{8B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse
con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₈,
40 R^{8B2}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo alquilo C₁₋₈, [3] un grupo oxo, o [4] un grupo hidroxilo,
R^{8B3}: un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8f}-amino,
m8f: 0~2,
R^{8B4}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o [2] un grupo hidroxilo,
- 45 (5) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈,
(6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8g}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{8C},
m8g: 0~2,
R^{8C}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8h}-amino que puede sustituirse con un sustituyente o
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en <1> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8i}-aminosulfonilo y
50 <2> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, o [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
m8h: 0~2,
m8i: 0~2,
(7) un grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un
grupo o grupos oxo,
55 (8) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse
con uno o más R^{8D},
R^{8D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo
alquilsulfonilo C₁₋₈,
R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,
60 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
(10) un grupo alcoxi C₀₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
(11) un átomo de halógeno,
(12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8j}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos heterocicloalquilo de 4 a 10
miembros,
65 m8j: 0~2,
(13) un grupo hidroxilo,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E},
R^{8E}:

- 5
 <1> un grupo hidroxilo,
 <2> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <3> un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8E1},
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k1}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{8E2},
 m8k1: 0~2,
 10
 <5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8E3},
 <6> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 <7> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k2}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{8E6}
 m8k2: 0~2,
 15
 <8> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E7},
 <9> un grupo alquiltio C₁₋₈,
 <10> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, o <11> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

R^{8E1}:

- 20
 <1> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <2> un grupo alcanóilo C₁₋₈,
 <3> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k3}-aminosulfonilo
 m8k3: 0~2, o
 25
 <5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R^{8E2}:

- 30
 <1> un grupo hidroxilo,
 <2> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 <4> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k4}-amino y [2] un átomo de halógeno,
 35
 m8k4: 0~2,
 <5> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k5}-aminocarbonilo,
 m8k5: 0~2,
 <6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 40
 <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k6}-aminosulfonilo,
 m8k6: 0~2, o

R^{8E3}:

- 45
 <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <2> un grupo hidroxilo,
 50
 <3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <4> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <5> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k8}-aminocarbonilo,
 m8k8: 0~2,
 <6> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 <7> un grupo oxo, o
 55
 <8> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcanóilo C₁₋₈, y [2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

R^{8E6}:

- 60
 <1> un grupo alquencilcarboniloxi C₂₋₈,
 <2> un grupo hidroxilo,
 <3> un grupo ciano,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₉)_{m8k9}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,
 65
 m8k9: 0~2,
 <5> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,

<6> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈, o
 <7> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,

5 R^{8E7}:

<1> un grupo hidroxilo, o
 <2> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,

10 (15) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 que puede sustituirse con uno o más R^{8F}:
 R^{8F}:

<1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8F1},

15 <2> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

<3> un grupo alcanoilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno,

<4> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,

<5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8F2},

<6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, o

<7> un grupo hidroxilo,

20 R^{8F1}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, o [3] un átomo de halógeno,

R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈, o [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

(16) un grupo heteroariloxilo de 5 a 14,

25 (17) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m811}-aminosulfonilo, m811: 0~2

(18) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C₁₋₈)_{m812}-amino, m812: 0~2,

(19) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8G},

30 R^{8G}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m813}-amino, m813: 0~2,

(20) un grupo alqueniloxilo C₂₋₈, y

(21) un grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más átomos de halógeno;

35 **R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:**

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9A},

40 R^{9A}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, o [4] un grupo alcoxi C₁₋₈,

R^{9A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

(3) un grupo alqueno C₂₋₈,

(4) un grupo alquino C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9C},

45 R^{9C}: [1] un grupo alcoxi C₁₋₈, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9b}-amino que puede sustituirse con un grupo o grupos arilo C₆₋₁₀, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9C1},

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [5] un grupo hidroxilo, o [6] un grupo hidroxycarbonilo,

m9b: 0~2,

50 R^{9C1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o [3] un grupo oxo,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(6) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9D},

R^{9D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos heteroarilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o [4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

55 (7) un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede sustituirse con uno o más R^{9E},

R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxycarbonilo, o [4] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo o grupos hidroxilo,

(8) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,

(9) un grupo ciano,

60 (10) un grupo alcanoilo C₁₋₈,

(11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₈,

(12) un átomo de halógeno,

(13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9c}-amino,

65 m9c: 0~2,

(14) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil

- C_{1-8})_{m9d}-amino,
 m9d: 0~2,
 (15) un grupo alquilsulfonil C_{1-8} (alquil C_{8-8})amino,
 (16) un grupo (alquil C_{1-8})_{m9e}-aminosulfonil(alquil C_{0-8})amino,
 m9e: 0~2,
 (17) un grupo nitro,
 (18) un grupo hidroxilo,
 (19) un grupo alcoxi C_{1-8} que puede sustituirse con uno o más R^{9G} ,
 R^{9G} : [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxicarbonilo, [3] un grupo arilo C_{6-10} que puede sustituirse con un
 grupo o grupos alcoxi C_{1-8} , [4] un grupo (alquil C_{1-8})_{m9g1}-amino, [5] un grupo alcoxi C_{1-8} que puede sustituirse
 con uno o más R^{9G1} , o [6] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 m9 g1: 0~2,
 R^{9G1} : [1] un grupo alcoxi C_{1-8} , o [2] un grupo hidroxicarbonilo,
 (20) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 que puede sustituirse con un grupo o grupos heterocicloalquilo
 de 4 a 10 miembros,
 (21) un grupo alquiltio C_{1-8} que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C_{1-8})_{m9f}-amino,
 m9f 0~2,
 (22) un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede sustituirse con un grupo grupos (alquil C_{1-8})_{m9g}-amino, m9 g:
 0~2,
 (23) un grupo (alquil C_{1-8})_{m9h}-aminosulfonilo,
 m9 h: 0~2, y
 (24) un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse
 con un grupo o grupos alquilo C_{1-8} ;
R¹⁰ representa [1] un átomo de hidrógeno, o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede
 sustituirse con un grupo o grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

[6] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sal o solvato del mismo, que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-
 carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(2-*terc*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-8-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo; y
 9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

[7] Un medicamento que comprende como un principio activo el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], o una sal o solvato del mismo.

[8] Un inhibidor de ALK que comprende como un principio activo el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], o una sal o solvato del mismo.

[9] Un producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, metástasis del cáncer, depresión o trastorno de la función cognitiva, que comprende como un principio activo el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], o una sal o solvato del mismo.

[10] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], o una sal o solvato del mismo y un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables.

[12] Uso del compuesto descrito en uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], sal o solvato del mismo en la fabricación de un producto farmacéutico.

[13] El uso de acuerdo con el anterior [11] en la fabricación de una composición farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de mamíferos que incluyen seres humanos, en el que la enfermedad se relaciona con la actividad de ALK.

Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención o sales o solvatos de los mismos tienen una excelente actividad de inhibición de ALK, una excelente estabilidad en organismos y una excelente solubilidad en agua, y por lo tanto son útiles como un agente profiláctico o terapéutico para trastornos proliferativos (en particular, agente terapéutico). Además, los compuestos de la presente invención o sales o solvatos de los mismos son útiles como un agente profiláctico o terapéutico (en particular, agente terapéutico) para diversas enfermedades, tales como cánceres que incluyen leucemia (leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica y similares), linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y similares), tumor cerebral, neuroblastoma, gliomatosis, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer de ureter renal pelvis-ureter cáncer, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de testículo, cáncer de próstata y similares. Además, los compuestos de la presente invención son útiles como un agente profiláctico o terapéutico (en particular, agente terapéutico) para la infiltración/metástasis de tumores sólidos. Aún más, los compuestos de la presente invención son útiles como un agente profiláctico o terapéutico para otras enfermedades que están relacionadas con ALK, por ejemplo, depresión o un trastorno de la función cognitiva.

Modo para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se explicarán los compuestos de la presente invención, el método de preparación de los mismos y el agente terapéutico que comprende a los mismos.

(Definición)

De acuerdo con la presente invención, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es un grupo sustituyente para un anillo de carbono aromático, un heterociclo aromático y similares, el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es un grupo sustituyente para un grupo alquilo o un grupo que comprende el alquilo como al menos una parte del grupo (por ejemplo, alcoxi, alqueno, carbociclo insaturado, heterociclo insaturado y similares), el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo heptafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo heptafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pentafluoropropionilo, un grupo heptafluorobutirilo y un grupo nonafluoropentanoilo.

El "grupo alquilo C₁₋₈" significa un grupo monovalente que se obtiene a partir de la retirada de uno cualquiera de los átomos de hidrógeno a partir de un hidrocarburo alifático, lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Especialmente, los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2,3-dimetil propilo, un grupo hexilo, un grupo 2,3-dimetil hexilo, un grupo 1,1-dimetil pentilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. Preferentemente, es un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₅, aún más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ y aún incluso más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃.

El "grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa un grupo alquilo C₁₋₈ sin sustituir o un grupo alquilo C₁₋₈ de que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el grupo alquilo puede sustituirse por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes para un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alquilo C₁₋₄, y de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo alquilo C₁₋₃.

El "grupo alqueno C₂₋₈" significa un grupo monovalente en el que al menos se comprende un doble enlace (dos átomos de carbono SP² adyacentes carbono) en un grupo hidrocarburo alifático, lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alqueno C₂₋₈ incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo (incluyendo tanto cis como trans), un grupo 3-butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo. Preferentemente, es un grupo alqueno C₂₋₆, más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₅, aún más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₄, y aún incluso más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₃.

- 5 El "grupo alqueno C_{2-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alqueno C_{2-8} sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alqueno C_{2-8} del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alqueno está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el átomo de carbono con enlace sencillo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alqueno C_{2-8} que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes para un grupo alqueno C_{2-6} y un grupo alqueno C_{2-4} , de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo alqueno C_{2-3} .
- 10 El "grupo alquino C_{2-8} " significa un grupo monovalente en el que al menos se comprende un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes) en un grupo hidrocarburo alifático, lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alquino C_{2-8} incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo propargilo y un grupo 3-butinilo. Preferentemente, es un grupo alquino C_{2-6} , más preferentemente un grupo alquino C_{2-5} , aún más preferentemente un grupo alquino C_{2-4} y aún incluso más preferentemente un grupo alquino C_{2-3} .
- 15 El "grupo alquino C_{2-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquino C_{2-8} sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alquino C_{2-8} del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alquino está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el átomo de carbono con enlace sencillo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquino C_{2-8} que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes para un grupo alquino C_{2-6} y un grupo alquino C_{2-4} , y de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo alquino C_{2-3} .
- 20 El "grupo cicloalquilo C_{3-8} " significa un grupo hidrocarburo alifático en forma cíclica. Preferentemente, incluye un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Preferentemente, es un grupo cicloalquilo C_{3-6} .
- 25 El "grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido" significa el grupo cicloalquilo C_{3-8} sin sustituir descrito anteriormente o un grupo cicloalquilo C_{3-8} del que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo o grupos sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el átomo de carbono con enlace sencillo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 30 El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que consiste de 4 a 10 átomos constituyentes del anillo y comprenden de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede ser un grupo heterocicloalquilo de tipo monocíclico, bicíclico o espirocíclico. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofiirilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo pirrolidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo piperidinilo, un grupo piperazino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo tiomorfolino, un grupo imidazolidinilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 1,3-dioxanilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, un grupo 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo y un grupo 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, más preferentemente, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.
- 35 El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilo sin sustituir de 4 a 10 miembros descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el grupo alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 4 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 4 sustituyente o sustituyentes para un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros y de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes para un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. Cuando el sustituyente es un grupo oxo, pueden combinarse 2 grupos oxo con el mismo átomo de azufre. Cuando se forma la sal, pueden combinarse 2 grupos alquilo con el mismo átomo de nitrógeno.
- 40 El "grupo arilo C_{6-10} " significa un anillo hidrocarburo aromático monovalente. Los ejemplos específicos del grupo arilo C_{6-10} incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo. Preferentemente, es un grupo arilo C_6 o un grupo arilo C_{10} .
- 45 El "grupo arilo C_{6-10} que puede estar sustituido" significa el grupo arilo C_{6-10} sin sustituir descrito anteriormente o un grupo arilo C_{6-10} del que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo o grupos sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo arilo C_{6-10} que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 50
- 55
- 60
- 65

El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" significa un grupo cíclico aromático que comprende uno o más heteroátomos de entre 5 a 14 átomos constituyentes del anillo. El ciclo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado a un anillo de benceno o un anillo heteroarilo monocíclico. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo cinnolinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo indolizínilo, un grupo imidazopiridilo y similares. Preferentemente, es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heteroarilo de anillo de 5 a 14 miembros sin sustituir descrito anteriormente o un grupo heteroarilo de anillo de 5 a 14 miembros del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes o de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El "grupo alcanóilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-C(O)- y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *tert*-butilcarbonilo y un hexanoilo. Preferentemente, es un grupo alcanóilo C₁₋₆, y más preferentemente un grupo alcanóilo C₁₋₃.

El "grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alcanóilo C₁₋₈ sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alcanóilo C₁₋₈ del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alcanóilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo alcanóilo C₁₋₆ y un grupo alcanóilo C₁₋₃.

El "grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₈" significa un grupo cicloalquil C₃₋₈-C(O)-, y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo, un grupo cicloheptilcarbonilo y un grupo ciclooctilcarbonilo.

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-CO de 4 a 10 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros se ha descrito anteriormente.

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros sin sustituir descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto del heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto del heterocicloalquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

El "grupo aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa un grupo aminocarbonilo sin sustituir o un grupo aminocarbonilo en el que uno o dos átomos de hidrógeno en el átomo de nitrógeno están sustituidos con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro.

El "grupo cicloalquil C₃₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi" significa un grupo cicloalquil C₃₋₈-NHC(O)O- o un grupo cicloalquil C₃₋₈-N(alquil C₁₋₈)C(O)O-, y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilaminocarboniloxi, un grupo ciclobutilaminocarboniloxi, un grupo ciclopentilaminocarboniloxi, un grupo ciclohexilaminocarboniloxi, un grupo ciclopropil(N-metil)aminocarboniloxi y un grupo ciclobutil(N-metil)aminocarboniloxi.

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo", en el que x es un símbolo definido e las reivindicaciones, significa un grupo NH₂C(O)-, un grupo (alquil C₁₋₈)NH-C(O)- o un grupo (alquil C₁₋₈)₂N-C(O)-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo N-metil-amino-carbonilo, un grupo N-etilaminocarbonilo, un grupo N-n-butil-aminocarbonilo, un grupo N,N-dimetil-aminocarbonilo.

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo sin sustituir descrito anteriormente o un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en

el átomo de nitrógeno o el resto alquilo están sustituidos con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes grupos sustituyentes plurales, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro.

5 El "grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈)aminocarbonilo" significa un grupo aril C₆₋₁₀-NHC(O)-, o un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenil-NHC(O)-, o un grupo fenil-(N-metil)-aminocarbonilo, en el que el grupo arilo C₆₋₁₀ y alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarbonilamino y un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino.

10 El "grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros" significa a grupo carbonilo al que se une un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros. En el presente documento, el grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros (es decir, grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende un átomo de nitrógeno) significa un grupo heterocicloalquilo que consiste de 4 a 10 átomos constituyentes del anillo y comprende al menos un átomo de nitrógeno en forma de un heteroátomo. Preferentemente, se une al grupo carbonilo a través de un átomo de nitrógeno que está comprendido en el anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos específicos del grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorforino, un grupo piperazino y un grupo piperidino. Como para el grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros, los ejemplos del mismo incluyen un grupo pirrolidincarbonilo, un grupo piperidincarbonilo, un grupo piperazincarbonilo y un grupo morfolincarbonilo.

25 El "grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros, que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros sin sustituir como se ha descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto heterocicloalquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

30 El "grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil NHC(O)- de 4 a 10 miembros o un grupo heterocicloalquil N(alquil C₁₋₈)-C(O)- de 4 a 10 miembros. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo oxetan-3-il amida y un grupo (1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida.

35 El "grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₈) aminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más grupos oxo" significa el grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 4 a 10 miembros sin sustituir descrito anteriormente o el grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 4 a 10 miembros en el que el resto heterocicloalquilo está sustituido con al menos un grupo oxo.

40 El "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀" significa un grupo aril C₆₋₁₀-S(O)₂- y el grupo arilo C₆₋₁₀ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilsulfonilo.

45 El "grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 14 miembros" significa un grupo heteroaril-S(O)₂- de 5 a 14 miembros, y el heteroarilo de 5 a 14 miembros se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo imidazol-sulfonilo.

50 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-amino", en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo amino, un grupo NH(alquil C₁₋₈) o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen amino, metilamino, etilamino, butilamino, isopropilamino, dimetilamino y dietilamino. Preferentemente, es un grupo alquilamino C₁₋₃.

55 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-amino que puede estar sustituido" significa un grupo (alquil C₁₋₈)_x-amino sin sustituir o un grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo están sustituidos con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro.

60 El "grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino" significa un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-NH- o un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-N(alquil C₁₋₈)-, y el alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino y un grupo butilcarbonilamino.

65 El "grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa el grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino sin sustituir descrito anteriormente o el grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo terminal está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquilcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o

sustituyentes.

5 El grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino significa un grupo aril C₆₋₁₀-C(O)-NH- o un grupo aril C₆₋₁₀-C(O)-N(alquil C₁₋₈)- y el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilcarbonilamino.

10 El "grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa el grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino sin sustituir descrito anteriormente o el grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto arilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

15 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino", en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo NH₂C(O)NH-, un grupo (alquil C₁₋₈)NHC(O)NH-, un grupo NH₂C(O)N(alquil C₁₋₈)- o un grupo (alquil C₁₋₈)NHC(O)N(alquil C₁₋₈)-, y el alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen aminocarbonil-(N-metil)amino y (N-metil)aminocarbonil-(N'-metil)amino.

20 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino sin sustituir o un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un sustituyente definido. Preferentemente, es un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido con un grupo fenilo.

25 El "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂NH- y el grupo alquilo C₁₋₆ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilamino y un grupo etilsulfonilamino.

30 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfonil(alquil C₀₋₈)amino", en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo NH₂S(O)₂NH-, un grupo NH(alquil C₁₋₈)-S(O)₂NH- o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂-S(O)₂NH-, un grupo NH₂S(O)₂N (alquil C₁₋₈)-, un grupo NH(alquil C₁₋₈)-S(O)₂ (alquil C₁₋₈)N- o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂-S(O)₂(alquil C₁₋₈)N-, y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo a metilamino-sulfonilamino y un grupo dimetilamino-sulfonilamino.

35 El "grupo alcoxi C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-O-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi, un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi y un grupo 1-metil-ciclopropilmetoxi. Preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₅, aún más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₄, y aún incluso más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₃.

50 El "grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa un grupo alcoxi C₁₋₈ sin sustituir o un grupo alcoxi C₁₋₈ en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Más preferentemente, es de 1 a 3 sustituyente o sustituyentes para un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₄, y de 1 a 2 sustituyente o sustituyentes para un grupo alcoxi C₁₋₃.

55 El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-O-C(O)- y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo y un grupo i-propoxicarbonilo. Preferentemente, es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ y más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₃.

60 El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ del que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo del grupo alcoxicarbonilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

65

- 5 El "grupo alcoxi C₀₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo" significa un grupo HO-NH-C(O)-, un grupo alquil C₁₋₈-NH-C(O)-, un grupo HO-N(alquil C₁₋₈)-C(O)- o un grupo alquil C₁₋₈-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-, y tiene un grupo alcoxi C₁₋₈ o un grupo alquilo C₁₋₈ como se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxiaminocarbonilo, un grupo etoxiaminocarbonilo, un grupo n-propoxiaminocarbonilo y un grupo i-propoxiaminocarbonilo. Preferentemente, es un grupo alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆ y más preferentemente un grupo alcoxiaminocarbonilo C₁₋₃.
- 10 El "grupo alcoxi C₀₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa el grupo hidroxiaminocarbonilo sin sustituir descrito anteriormente, o un grupo alcoxiaminocarbonilo C₁₋₈, un grupo hidroxil (alquil C₁₋₈)aminocarbonilo o un grupo alcoxi C₁₋₈(alquil C₁₋₈)aminocarbonilo, en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcoxiaminocarbonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 15 El "grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 4 a 10 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros se ha descrito anteriormente.
- 20 El "grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros sin sustituir descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto heterocicloalquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 25 El "grupo ariloxi C₆₋₁₀" significa un grupo aril C₆₋₁₀-O-, y el grupo arilo C₆₋₁₀ se ha descrito anteriormente.
- 30 El "grupo heteroariloxi de 5 a 14 miembros" significa un grupo heteroaril-O- de 5 a 14 miembros, y el heteroarilo de 5 a 14 miembros se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo pirimidiniloxi.
- 35 El "grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-O-, y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi y un grupo propilcarboniloxi.
- 40 El "grupo alquenilcarboniloxi C₂₋₈" significa un alquenil C₂₋₈-C(O)-O-, y el alquenilo C₂₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo 2-metil-2-buteniloxi.
- 45 El "grupo heterocicloalquilcarboniloxi de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-C(O)-O- de 4 a 10 miembros, y el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros se ha descrito anteriormente.
- 50 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarboniloxi", en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo NH₂C(O)-O-, un grupo NH(alquil C₁₋₈)-C(O)-O- o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂-C(O)-O-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilamino-carboniloxi, un grupo etilamino-carboniloxi y un grupo propilamino-carboniloxi.
- 55 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarboniloxi que puede estar sustituido" significa un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarboniloxi sin sustituir o un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarboniloxi en el que uno o dos átomos de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo están sustituidos con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro.
- 60 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros" significa el grupo heterocicloalquil-S(O)₂ que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo morfolinsulfonilo.
- 65 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros sin sustituir descrito anteriormente o el grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- El "grupo heterocicloalquilsulfoniloxi que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros" significa el grupo heterocicloalquil-S(O)₂-O- que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo morfolin-sulfoniloxi y un grupo piperadin-sulfoniloxi.

- 5 El "grupo heterocicloalquilsulfoniloxi que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfoniloxi que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros descrito anteriormente o el grupo heterocicloalquilsulfoniloxi que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un heterocicloalquilsulfoniloxi que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 10 El "grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂-O-, y el alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente.
- 15 El "grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo trifluorometilsulfoniloxi.
- 20 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfoniloxi" en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo NH₂S(O)₂-, un grupo N(alquil C₁₋₈)S(O)₂- o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂S(O)₂-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo N-metilaminosulfoniloxi.
- 25 El "grupo alquiltio C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-S-, y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metil-pentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio y 2-etilbutiltio y similares. Preferentemente, es un grupo alquiltio C₁₋₆, y más preferentemente un grupo alquiltio C₁₋₃.
- 30 El "grupo alquiltio C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa un grupo alquiltio C₁₋₈ sin sustituir o un grupo alquiltio C₁₋₈ en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto alquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 35 El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂- y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo n-propilsulfonilo. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃.
- 40 El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)-, y el grupo alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo n-propilsulfonilo. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃.
- 45 El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 50 El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ sin sustituir descrito anteriormente o un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 55 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-S(O)₂- de 4 a 10 miembros, y el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros se ha descrito anteriormente.
- 60 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros sin sustituir descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Además, el resto heterocicloalquilo puede sustituirse con un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.
- 65

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfonilo ", en el que x es un símbolo definido en las reivindicaciones, significa un grupo NH₂-S(O)₂-, un grupo alquilamino C₁₋₈-S (O)₂- o un grupo (alquil C₁₋₈)₂amino-S (O)₂- y el alquilo C₁₋₈ se ha descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo y un grupo dimetilaminosulfonilo.

5 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfonilo que puede estar sustituido" significa un grupo aminosulfonilo sin sustituir o un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfonilo en el que uno o dos átomos de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo están sustituidos con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro.

10 El "grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino " significa un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-NH- o un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-N(alquil C₁₋₈)-, en el que el grupo alcoxi C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbamoilo y un grupo N-etilcarbonil-N-metil-amino.

15 El "grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa el grupo alcoxicarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈)amino descrito anteriormente, o un grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino, en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

20 El "grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)aminosulfonilo " significa un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-NHS(O)₂- o un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-N(alquil C₁₋₈)S(O)₂-, en el que el grupo alcoxi C₁₋₈ y el grupo alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilaminosulfonilo y un grupo etoxicarbonil-N-metil-amino-sulfonilo.

25 El "grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino" significa un grupo aril C₆₋₁₀-O-C(O)-NH- o un grupo aril C₆₋₁₀-O-C(O)-N(alquil C₁₋₈)-, en el que el grupo arilo C₆₋₁₀ y alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo feniloxycarbonilamino y un grupo N-metil-N-feniloxycarbonil-amino.

30 El "grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa el grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino descrito anteriormente o el grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto arilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

35 El "grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino" significa un grupo aril C₆₋₁₀NHC(O)NH-, un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)NH-, un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)N(alquil C₁₋₈)- o un grupo aril C₆₋₁₀-NH-C(O)N(alquil C₁₋₈)-, en el que el grupo arilo C₆₋₁₀ y alquilo C₁₋₈ se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarbonilamino y un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino.

40 El "grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido" significa el grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino sin sustituir descrito anteriormente o el grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto arilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

45 El "grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi" significa un aril C₆₋₁₀-NHC(O)-O- o un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-O-, en el que el grupo arilo C₆₋₁₀ y el alquilo C₁₋₈ alquilo se han descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarboniloxi y un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino carboniloxi.

50 El "grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi que puede estar sustituido" significa el grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi sin sustituir descrito anteriormente o el grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto arilo está sustituido con un sustituyente o sustituyentes definidos. Cuando están presentes dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Preferentemente, es un grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈)aminocarboniloxi que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes.

55 El "grupo alquilsulfonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂-NH- o un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂-N(alquil C₁₋₈)-. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilamino y un grupo metilsulfonil-(N-metil)amino.

60 El "grupo alqueniloxi C₂₋₈" significa un grupo alquiniil C₂₋₈-O-, en el que el grupo alquenilo C₂₋₈ se ha descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo alqueniloxi C₂₋₈ incluyen un grupo viniloxi y un grupo aliloxi.

65

- 5 Preferentemente, todos de A¹, A², A³, A⁴, A⁷, A⁸, A⁹ y A¹⁰ son C, o uno cualquiera de A², A⁴, A⁷ y A⁹ es N y los restantes son C (con la condición de que, cuando A², A⁴, A⁷ o A⁹ es N, no tienen un grupo sustituyente R², R⁴, R⁷ o R⁹). Más preferentemente, todos ellos son C, o A⁴ es N mientras que los restantes son C, incluso más preferentemente, todos ellos son C, o A⁴, A⁷ y A⁹ es N y los restantes son C (con la condición de que, cuando A⁴, A⁷, o A⁹ es N, no tienen un grupo sustituyente R⁴, R⁷, R⁹).
- A⁵ es preferentemente NR⁵ u O, más preferentemente NR⁵., incluso más preferentemente NH.
- 10 R¹ es preferentemente
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un átomo de halógeno,
- y más preferentemente
- 15
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un átomo de flúor,
 - [3] un átomo de cloro.
- 20 R¹⁰ es preferentemente un átomo de hidrógeno.
- R² es preferentemente
- 25
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un grupo alquilo C₁₋₅,
 - [3] un ciano,
 - [4] un átomo de halógeno,
- y más preferentemente
- 30
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un grupo alquilo C₁₋₃,
 - [3] un átomo de flúor,
 - [4] un átomo de cloro,
- 35
- [5] un átomo de bromo.
- E incluso más preferentemente
- 40
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un átomo de halógeno,
- aún más preferentemente
- 45
- [1] un átomo de hidrógeno,
- R⁴ es preferentemente
- 50
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-11 átomos de halógeno,
 - [3] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 - [4] un ciano,
 - [5] un átomo de halógeno,
 - [6] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m4b}-amino (m4b: 0~2),
 - [7] un hidroxilo,
- 55
- [8] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 hidroxilo,
- y más preferentemente
- 60
- [1] un átomo de hidrógeno,
 - [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-7 átomos de halógeno,
 - [3] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 - [4] un ciano,
 - [5] un átomo de flúor,
 - [6] un átomo de bromo,
- 65
- [7] un grupo amino (alquil C₁₋₃)_{m4b}-amino,
 - [8] un hidroxilo,

[9] un grupo alcoxi C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-2 hidroxí(s).

Incluso más preferentemente

- 5 [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con al menos un átomo de halógeno,
 [3] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 [4] un ciano,
 10 [5] un átomo de halógeno,
 [6] un hidroxí,
 [7] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con un hidroxí,

Aún más preferentemente

- 15 [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un átomo de halógeno,

R⁵ es preferentemente

- 20 [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes R^{5A},
 [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,

y más preferentemente

- 25 [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{5A},
 [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃.

30 Incluso más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₈,

35 Aún más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno.

R^{5A} es preferentemente

- 40 [1] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₅,
 [2] un hidroxí,
 [3] un grupo alcoxi C₁₋₅,
 [4] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m5}-amino (m5: 0-2),
 45 [5] un arilo C₆,
 [6] un grupo alquiltio C₁₋₅,

y más preferentemente

- 50 [1] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₃,
 [2] un hidroxí,
 [3] un grupo alcoxi C₁₋₃,
 [4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m5}-amino (m5: 0-2),
 55 [5] un grupo alquiltio C₁₋₃,

incluso más preferentemente

- [1] un hidroxí,
 [2] un grupo alcoxi C₁₋₅,
 60 [3] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m5}-amino (m5: 0-2),
 [4] un grupo alquiltio C₁₋₅.

R⁶ y R⁶ are preferentemente

- 65 [1] un grupo alquilo C₁₋₈,
 tomado junto a los átomos de carbono a los que se unen para formar

- [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

más preferentemente

5

- [1] un grupo alquilo C₁₋₃,
tomado junto a los átomos de carbono a los que se unen para formar
- [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
- [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

10

incluso más preferentemente

- [1] a metilo,
tomado junto a los átomos de carbono a los que se unen para formar
- [2] un ciclopentano,
- [3] un tetrahidropirano,
- [4] o un piperidina.

15

R⁷ es preferentemente

20

- [1] un átomo de hidrógeno,
- [2] un átomo de flúor,
- [3] un átomo de bromo,
- [4] un átomo de cloro,
- [5] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{7A},

25

y más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
- [2] un átomo de halógeno,

30

e incluso más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
- [2] un átomo de flúor,
- [3] un átomo de bromo,
- [4] un átomo de cloro,

35

y aún más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno.

40

R^{7A} es preferentemente

- [1] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m7}-amino (m7: 0~2),
- [2] un hidroxilo,
- [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₅, y más preferentemente

45

- [1] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m7}-amino (m7: 2),
- [2] un hidroxilo,
- [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un grupo o grupos alquilo C₁₋₃.

50

R³ es preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
- [2] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-11 átomos de halógeno,
- [3] un ciano,
- [4] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m3a}-aminocarbonilo (m3a: 0~2) que puede sustituirse con 1-5 R^{3A} sustituyentes,
- [5] un hidroxycarbonilo,
- [6] un grupo alquilcarbonilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 hidroxilo,
- [7] un átomo de halógeno,
- [8] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m3b}-amino (m3b: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 arilo C₆,
- [9] un grupo alquilcarbonil C₁₋₅(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con 1-2 arilo C₆ o 1-2 ariloxi C₆,
- [10] un grupo arilcarbonil C₆(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con 1-5 grupo o grupos alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-7 átomos de halógeno,

55

60

65

- [11] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m3c}-aminocarbonil(alquil C₀₋₃) amino (m3c: 0-1) que puede sustituirse con un arilo C₆,
 [12] un nitro,
 [13] un hidroxilo,
 [14] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 R^{3B},
 5 [15] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6,
 [16] un heteroarilo de 6 miembros,
 [17] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m3e}-aminocarbonilo (m3e: 0~2) que puede sustituirse con 1-3 arilo C₆,
 [18] un grupo heterocicloalquilaminocarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros,
 [19] un grupo alquiltio C₁₋₅,
 10 [20] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 grupo o grupos alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 grupo o grupos alcoxi C₁₋₅,
 [21] un grupo alcoxycarbonil C₁₋₃(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con un grupo alcoxi C₁₋₃,
 [22] un grupo ariloxycarbonil C₆(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con 1-3 grupo o grupos alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-9 átomos de halógeno,
 15 [23] un grupo ariloxycarbonil C₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonil (alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con 1-3 R^{3C},
 [24] un grupo cicloalquilo C₃₋₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo, y
 [25] un grupo arilo C₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₅ y un grupo o grupos alcoxi C₁₋₅.

20 R³ es más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-7 átomos de halógeno,
 [3] un ciano,
 25 [4] un grupo (alquil C₁₋₄)_{m3a}-aminocarbonilo (m3a: 0~1) que puede sustituirse con 1-4 sustituyentes R^{3A},
 [5] un hidroxycarbonilo,
 [6] un átomo de halógeno,
 [7] un grupo alquilcarbonil C₁₋₄(alquil C₁₋₃)amino que puede sustituirse con 1-2 arilo C₆ o 1-2 arilo C₆,
 [8] un grupo arilcarbonil C₆(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse
 30 con 1-7 átomos de halógeno,
 [9] un nitro,
 [10] un hidroxilo,
 [11] un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{3B},
 [12] un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros,
 35 [13] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m3e}-aminocarbonilo (m3e:1) que puede sustituirse con uno o unos arilo C₆,
 [14] un grupo heterocicloalquilaminocarbonilo que contiene nitrógeno de 6 miembros,
 [15] un grupo alquiltio C₁₋₃,
 [16] un grupo heteroarilo de 5 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con un grupo alcoxi C₁₋₃,
 40 [17] un grupo ariloxycarbonil C₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonil(alquil C₀₋₃)amino que puede sustituirse con un sustituyente R^{3C},
 [18] un grupo cicloalquilo C₆(alquil C₀₋₂)aminocarbonilo, y
 [19] un grupo aril C₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₃.

45 R³ es aún más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un ciano,
 50 [3] un átomo de halógeno,

R³ es aún incluso más preferentemente

- [1] un ciano,
 55 [2] un átomo de halógeno.

R^{3A} es preferentemente

- [1] un arilo C₆,
 60 [2] un grupo alcoxi C₁₋₅,
 [3] un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 [4] un arilsulfonilo C₆.

R^{3B} es preferentemente

65

- [1] un hidroxilo,
 [2] un grupo alcoxi C₁₋₅,
 [3] un grupo aril C₆(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo,
 [4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m3d}-amino (m3d: 0~2),
 [5] un átomo de halógeno,

5

más preferentemente

- [1] un hidroxilo,
 [2] un grupo alcoxi C₁₋₅.

10

R^{3C} es preferentemente

- [1] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-11 átomos de halógeno,
 [2] un grupo alcoxi C₁₋₅,

15

más preferentemente

- [1] un grupo alquilo C₁₋₄ que puede sustituirse con 1-9 átomos de halógeno,
 [2] un grupo alcoxi C₁₋₃.

20

R⁸ es preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes R^{8A},
 [3] un grupo alqueno C₂₋₅,
 [4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8B},
 [5] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 [6] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8 g}-aminocarbonilo (m8 g: 0~2) que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8C},
 [7] un grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupos oxo,
 [8] un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8D},
 [9] un hidroxycarbonilo,
 [10] un grupo alcoxi C₁₋₅(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo que puede sustituirse con 1-3 grupo o grupos hidroxilo,
 [11] un átomo de halógeno,
 [12] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8 j}-amino (m8 j: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8H},
 [13] un hidroxilo,
 [14] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8E},
 [15] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes R^{8F},
 [16] un grupo heteroarilo de 6 miembros,
 [17] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8 l}del 1-aminosulfonilo (m8 l: 0-2),
 [18] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R⁸,
 [19] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8G},
 [20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 6 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₃,
 [21] un grupo alqueno C₂₋₅, y
 [22] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-7 átomos de halógeno.

25

30

35

40

45

50

Y más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8A},
 [3] un grupo alqueno C₂₋₄,
 [4] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8B},
 [5] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupo o grupos alquilo C₁₋₃,
 [6] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8 g}-aminocarbonilo (m8 g: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8C},
 [7] un grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₁)aminocarbonilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupos oxo,
 [8] un grupo que contiene heterocicloalquilcarbonilo nitrógeno de 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8D},
 [9] un hidroxycarbonilo,
 [10] un grupo alcoxi C₁₋₃(alquil C₀₋₃)aminocarbonilo que puede sustituirse con 1-2 grupo o grupos hidroxilo,
 [11] un átomo de bromo,
 [12] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8 j}-amino (m8 j: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8H},

55

60

65

- [13] un hidroxilo,
 [14] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8E},
 [15] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8F},
 [16] un grupo heteroarilo de 6 miembros,
 5 [17] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8I1}-aminosulfonilo (m8I1:0-2),
 [18] un grupo alquiltio C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R⁸,
 [19] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8G},
 [20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 6 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₃,
 [21] un grupo alquenilo C₂₋₃, y
 10 [22] un grupo trifluorometilsulfonilo,

Incluso más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 15 [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8A},
 [3] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8B},
 [4] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃,
 [5] un grupo heterocicloalquil(alquil C₀₋₁)aminocarbonilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupos
 oxo,
 20 [6] Un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 6 miembros que puede sustituirse con 1-2
 sustituyente o sustituyentes R^{8D},
 [7] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8J}-amino (m8J:0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8H},
 [8] un hidroxilo,
 [9] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8E},
 25 [10] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8F},
 [11] un grupo heteroarilo de 6 miembros,
 [12] un grupo alquiltio C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R⁸,
 [13] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8G}, y
 [14] un grupo alquenilo C₂₋₃,

30

más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8A},
 35 [3] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8B},
 [4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8J}-amino (m8J:0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8H},
 [5] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8E}, y
 [6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8F},

Aún más preferentemente

- [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más

R^{8B} se describe a continuación,**Aún incluso más preferentemente**

- [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con al menos un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C₁₋₃ o un oxo.

R^{8A} es preferentemente

- [8A-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes
 R^{8AI},
 [8A-2] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8a}-amino (m8a:0~2) que puede sustituirse con 1-11 átomos de halógeno, y
 55 [8A-3] un hidroxilo;

R^{8A} es más preferentemente

- [8A-1] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8AI},
 60 [8A-2] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8a}-amino (m8a:0~2) que puede sustituirse con 1-11 átomos de halógeno, y
 [8A-3] un hidroxilo;

R^{8A1} es preferentemente

- [8A1-1] un grupo alquilo C₁₋₅,
 65 [8A1-2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,

[8A1-3] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8b}-aminosulfonilo (m8b: 0~2), o
 [8A1-4] un grupo oxo,

más preferentemente

5 [8A1-1] un grupo alquilo C₁₋₃,
 [8A1-2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, o
 [8A1-3] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8b}-aminosulfonilo (m8b: 0),

10 **R^{8B} es preferentemente**

[8B-1] un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-13 sustituyente o sustituyentes R^{8B1},
 [8B-2] un grupo alquino C₂₋₆,
 [8B-3] un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que puede sustituirse con [1] uno o varios ciano o [2] un grupo o grupos alquilo C₁₋₆,
 15 [8B-4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-10 sustituyente o sustituyentes R^{8B2},
 [8B-5] un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C₁₋₅ y [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 [8B-6] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₅,
 20 [8B-7] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,
 [8B-8] un grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 6 miembros,
 [8B-9] un ciano,
 [8B-10] un grupo alcanóilo C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8B3},
 [8B-11] un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₈,
 25 [8B-12] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8c}-aminosulfonilo (m8c:0-2),
 [8B-13] un grupo alquilsulfonil C₁₋₆(alquil C₀₋₆)amino,
 [8B-14] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8d}-amino (m8d:0-2) que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8B4},
 [8B-15] un hidroxilo,
 [8B-16] un grupo (alquil C₁₋₆)_{m8e}-aminocarbonilo (m8e:0-2), o
 30 [8B-17] un grupo alcoxycarbonilamino C₁₋₄

más preferentemente

[8B-1] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 R^{8B1},
 35 [8B-2] un grupo alquino C₂₋₅,
 [8B-3] un grupo cicloalquilo C₃₋₅ que puede sustituirse con [1] un ciano o [2] un grupo alquilo C₁₋₆,
 [8B-4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-8 sustituyente o sustituyentes R^{8B2},
 [8B-5] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C₁₋₃ y [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 40 [8B-6] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8B-7] un ciano,
 [8B-8] un grupo alcanóilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente R^{8B3},
 [8B-9] un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₅,
 45 [8B-10] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8c}-aminosulfonilo (m8c:1-2),
 [8B-11] un grupo alquilsulfonil C₁₋₃(alquil C₀₋₃)amino,
 [8B-12] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8d}-amino (m8d:0-1) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8B4},
 [8B-13] un hidroxilo, o
 [8B-14] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8e}-aminocarbonilo (m8e:0-1).
 50

R^{8B1} es preferentemente

[8B1-1] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 [8B 1-2] un hidroxilo,
 55 [8B1-3] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con 1-2 grupos alcoxi C₁₋₅, o
 [8B1-4] un ciano,

Más preferentemente

60 [8B1-1] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 [8B1-2] un hidroxilo,
 [8B1-3] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con 1 grupo alcoxi C₁₋₃, o
 [8B1-4] un ciano,

65

R^{8B2} es preferentemente

- 5 [8B2-1] un átomo de halógeno,
 [8B2-2] un grupo alquilo C₁₋₆,
 [8B2-3] un oxo,
 [8B2-4] un hidroxilo, o
 [8B2-5] un átomo de deuterio,

más preferentemente

- 10 [8B2-1] un átomo de flúor,
 [8B2-2] un grupo alquilo C₁₋₃,
 [8B2-3] un oxo, o
 [8B2-4] un hidroxilo.
- 15

R^{8B3} es preferentemente

- [8B3-1] un grupo (alquil C₁₋₆)_{m8f}-amino (m8f:0-2),

más preferentemente

- [8B3-1] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8f}-amino (m8f: 2).

R^{8B4} es preferentemente

- 25 [8B4-1] un grupo cicloalquilo C₃₋₆, o
 [8B4-2] un hidroxilo;

R^{8C} es preferentemente

- 30 [8C-1] un hidroxilo,
 [8C-2] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8h}-amino (m8h:0-1) que puede sustituirse con un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8i}-aminosulfonilo (m8i:0-2),
 [8C-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
- 35

R^{8D} es preferentemente

- 40 [8D-1] un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente R^{8D1},
 [8D-2] un grupo hidroxilo,
 [8D-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, o
 [8D-4] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₄;

R^{8D1} es preferentemente

- 45 [8D1-1] un grupo hidroxilo, o
 [8D1-2] un grupo alcoxi C₁₋₃;

R^{8H} es preferentemente

- 50 [8H-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

R^{8E} es preferentemente

- 55 [8E-1] un grupo hidroxilo,
 [8E-2] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8E7},
 [8E-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8E-4] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₄,
 [8E-5] un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8E1},
 [8E-6] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8k1}-amino (m8k1: 0~2) que puede sustituirse con un sustituyente R^{8E2},
 [8E-7] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8E3},
 [8E-8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros,
 [8E-9] un grupo (alquil C₁₋₆)_{m8k2}-aminocarbonilo (m8k2: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{8E6},
 [8E-10] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con un sustituyente R^{8E7},
- 60
- 65

- 5 [8E-11] un grupo alquiltio C₁₋₃,
 [8E-12] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8E-13] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,
 [8E-14] un grupo alquilsulfonil C₁₋₃(alquil C₀₋₈)amino,
 [8E-15] un grupo heterocicloalquilsulfonil(alquil C₀₋₃)amino de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 grupos alquilo C₁₋₅;

más preferentemente

- 10 [8E-1] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k1}-amino (m8k1: 2) que puede sustituirse con uno o más R^{8E2},
 [8E-2] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E7},
 [8E-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8E-4] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8k1}-amino (m8k1: 0~2) que puede sustituirse con un sustituyente R^{8E2},
 15 [8E-5] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-4 sustituyente o sustituyentes R^{8E3},
 [8E-6] un grupo heterocicloalquilsulfonilamino de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃;

R^{8E1} es preferentemente

- 20 [8E1-1] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄,
 [8E1-2] un grupo alcanoilo C₁₋₃,
 [8E1-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,
 [8E1-4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k3}-aminosulfonilo (m8k3: 0~2),
 25 [8E1-5] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

R^{8E2} es preferentemente

- 30 [8E2-1] un grupo hidroxilo,
 [8E2-2] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆,
 [8E2-3] un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un hidroxilo,
 [8E1-4] un grupo alcanoilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k4}-amino (m8k4: 0~2) y [2] un átomo de halógeno,
 35 [8E2-5] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k5}-aminocarbonilo (m8k5: 0~2),
 [8E2-6] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8E2-7] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k6}-aminosulfonilo (m8k6: 0-1) que puede sustituirse con un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄.

más preferentemente

- 40 [8E2-1] un grupo hidroxilo.

R^{8E3} es preferentemente

- 45 [8E3-1] un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₃,
 [8E3-2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₄,
 [8E3-3] un grupo hidroxilo,
 [8E3-4] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 50 [8E3-5] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄,
 [8E3-6] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅,
 [8E3-7] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k8}-aminocarbonilo (m8k8: 0~2),
 [8E3-8] un grupo alcanoilo C₁₋₃ que puede sustituirse con un hidroxilo,
 [8E3-9] un grupo oxo, o
 55 [8E3-10] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcanoilo C₁₋₃, [2] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄ o [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃;

más preferentemente

- 60 [8E3-1] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k8}-aminocarbonilo (m8k8: 0~2), o
 [8E3-2] un grupo oxo;

R^{8E4} es preferentemente

65

- 5 [8E4-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 [8E4-2] un grupo alcanoilo C₁₋₃,
 [8E4-3] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₃,
 [8E4-4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [8E4-5] un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₃;

R^{8E6} es preferentemente

- 10 [8E6-1] un grupo alquenilcarboniloxi C₂₋₃,
 [8E6-2] un grupo hidroxilo,
 [8E6-3] un ciano,
 [8E6-4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m8k9}-amino (m8k9: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 grupos hidroxilo,
 [8E6-5] un grupo alcoxi C₁₋₃ que puede sustituirse con un hidroxilo,
 [8E6-6] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₄,
 15 [8E6-7] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 grupo o grupos alquilo C₁₋₈,
 [8E6-8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R^{8E7} es preferentemente

- 20 [8E7-1] un grupo hidroxilo,
 [8E7-2] un grupo alcoxi C₁₋₃ que puede sustituirse con un hidroxilo;

R^{8F} es preferentemente

- 25 [8F-1] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8F1},
 [8F-2] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 [8F-3] un grupo alcanoilo C₁₋₃ que puede sustituirse con 1-7 átomos de halógeno,
 [8F-4] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₅,
 [8F-5] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₅,
 30 [8F-6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{8F2},
 [8F-7] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅, o
 [8F-8] un grupo hidroxilo;

Más preferentemente

- [8F-1] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con un sustituyente R^{8F1},]
 [8F-2] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 [8F-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un sustituyente R^{8F2},
 40 [8F-4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,

R^{8F1} es preferentemente

- 45 [8F1-1] un grupo hidroxilo,
 [8F1-2] un grupo alcoxi C₁₋₅, o
 [8F1-3] un átomo de halógeno;

R^{8F2} es preferentemente

- 50 [8F2-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 [8F2-2] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₅, o
 [8F2-3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,

R^{8G} es preferentemente

- 55 [8G-1] un grupo hidroxicarbonilo,
 [8G-2] un grupo hidroxilo, o
 [8G-3] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m8l3}-amino (m8l3: 0~2),

R⁹ es preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 [2] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con 1-8 sustituyente o sustituyentes R^{9A},
 [3] un grupo alquenilo C₂₋₆,
 65 [4] un grupo alquinilo C₂₋₈ que puede sustituirse con 1-6 sustituyente o sustituyentes R^{9C},
 [5] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,

- [6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes R^{9D},
 [7] un grupo arilo C₆ que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{9E},
 [8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 grupos alquilo C₁₋₅,
 [9] un ciano,
 5 [10] un grupo alcanoílo C₁₋₆,
 [11] un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₅,
 [12] un átomo de halógeno,
 [13] un grupo (alquil C₁₋₄)_{m9c}-amino (m9c: 0~2) que puede sustituirse con un sustituyente R^{9F},
 10 [14] un hidroxilo,
 [15] un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-5 sustituyente o sustituyentes R^{9G},
 [16] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 que puede sustituirse con uno o dos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 [17] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con uno o varios grupos (alquil C₁₋₃)_{m9f}-amino (m9f: 0~2),
 15 [18] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₅ que puede sustituirse con uno o varios grupos (alquil C₁₋₃)_{m9g}-amino (m9g: 0~2),
 [19] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m9h}-aminosulfonilo (m9h: 0~2),
 [20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₃;

Más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 25 [2] un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente R^{9A},
 [3] un grupo alqueno C₂₋₅,
 [4] un grupo alquino C₂₋₈ que puede sustituirse con un sustituyente R^{9C},
 [5] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 [6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un sustituyente R^{9D},
 30 [7] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₅,
 [8] un ciano,
 [9] un grupo alcanoílo C₁₋₃,
 [10] un átomo de halógeno,
 [11] un grupo (alquil C₁₋₄)_{m9b-n} amino (m9b: 0),
 35 [12] un hidroxilo,
 [13] un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{9G},
 [14] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 que puede sustituirse con un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

Incluso más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 40 [2] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más sustituyente o sustituyentes R^{9A},
 [3] un grupo alqueno C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más sustituyente o sustituyentes R^{9B},
 [4] un grupo alquino C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más sustituyente o sustituyentes R^{9C},
 45 [5] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 [6] un átomo de halógeno,

Aún más preferentemente

- [1] un átomo de hidrógeno,
 50 [2] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más sustituyente o sustituyentes R^{9A},
 [3] un grupo alquino C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más sustituyente o sustituyentes R^{9C}.

R^{9A} es preferentemente

- [9A-1] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 55 [9A-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{9A1},
 [9A-3] un grupo hidroxilo,
 60 [9A-4] un grupo alcoxi C₁₋₆,

Más preferentemente

- [9A-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con un sustituyente R^{9A1},
 65 [9A-2] un grupo hidroxilo,
 [9A-3] un grupo alcoxi C₁₋₃,

R^{9A1} es preferentemente

- 5 [9A1-1] un grupo alquilo C₁₋₅,
 [9A 1-2] un grupo cicloalquilo C₃₋₅, o
 [9A1-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

Más preferentemente

- 10 [9A1-1] un grupo alquilo C₁₋₃,
 [9A1-2] un grupo cicloalquilo C₃, o
 [9A1-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros,

R^{9C} es preferentemente

- 15 [9C-1] un grupo alcoxi C₁₋₈,
 [9C-2] un grupo (alquil C₁₋₅)_{m9b}-amino (m9b: 0~2) que puede sustituirse con 1-2 grupos arilo C₆,
 [9C-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-3 sustituyente o sustituyentes R^{9C1},
 20 [9C-4] un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 [9C-5] un grupo hidroxi, o
 [9C-6] un grupo hidroxicarbonilo;

Más preferentemente

- 25 [9C-1] un grupo alcoxi C₁₋₅,
 [9C-2] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m9b}-amino (m9b: 2) que puede sustituirse con 1-2 grupos arilo C₆,
 [9C-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que puede sustituirse con 1-2 sustituyente o sustituyentes R^{9C1},
 30 [9C-4] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 [9C-5] un grupo hidroxi.

R^{9C1} es preferentemente

- 35 [9C1-1] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 [9C1-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o
 [9C1-3] un grupo oxo,

Más preferentemente

- 40 [9C1-1] un grupo cicloalquilo C₃,
 [9C1-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o
 [9C1-3] un grupo oxo,

R^{9D} es preferentemente

- 45 [9D-1] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con uno o dos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 [9D-2] un grupo cicloalquilo C₃₋₅,
 [9D-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o [9D-4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃;

Más preferentemente

- 50 [9D-1] un grupo alquilo C₁₋₅ que puede sustituirse con un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 [9D-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o
 [9D-3] un grupo metilsulfonilo;

R^{9E} es preferentemente

- 60 [9E-1] un átomo de halógeno,
 [9E-2] un grupo hidroxi,
 [9E-3] un grupo hidroxicarbonilo, o
 [9E-4] un grupo alquilo C₁₋₃ que puede sustituirse con un hidroxi;

R^{9F} es preferentemente

- 65 [9F-1] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
 [9F-2] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m9f1}-aminosulfonilo (m9f1: 0~2), o

[9F-3] un grupo alcanóilo C₁₋₃ que puede sustituirse con un grupo o grupos (alquil C₁₋₃)_{m9f2}-amino (m9f2: 0~2),

R^{9G} es preferentemente

- 5 [9G-1] un grupo hidroxilo,
 [9G-2] un grupo hidroxycarbonilo,
 [9G-3] un grupo arilo C₆ que puede sustituirse con un grupo o grupos alcoxi C₁₋₃,
 [9G-4] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m9g1}-amino (m9g1: 0~2),
 10 [9G-5] un grupo alcoxi C₁₋₅ que puede sustituirse con 1-3 R^{9G1} sustituyente o sustituyentes, o [9G-6] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

Más preferentemente

- 15 [9G-1] un grupo hidroxilo,
 [9G-2] un grupo (alquil C₁₋₃)_{m9g1}-amino (m9g1: 0~2),
 [9G-3] un grupo alcoxi C₁₋₃ que puede sustituirse con un sustituyente R^{9G1}, o
 [9G-4] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R^{9G1} es preferentemente

- 20 [9G1-1] un grupo alcoxi C₁₋₃, o
 [9G1-2] un grupo hidroxycarbonilo.

25 Preferentemente, A⁵ es NH, mientras que los restantes son C, R³ es un grupo ciano, R⁶ y R^{6'} son metilo, R⁸ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8A}, (3) un grupo alqueno C₂₋₈, (4) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B}, (5) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈, (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8g}-aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más R^{8C}, (7) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8D}, (8) un grupo hidroxycarbonilo, (9) un grupo alcoxi C₀₋₈(alquil C₀₋₈)aminocarbonilo que puede sustituirse con uno o más grupos hidroxilo, (10) un átomo de halógeno, (11) un grupo hidroxilo, (12) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E}, (13) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 que puede sustituirse con uno o más R^{8F}, (14) un grupo aminosulfonilo que puede sustituirse con uno o más grupos alquilo C₁₋₈, (15) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo (alquil C₁₋₈)_n-amino, o (16) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con R^{8G}, R⁹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9A}, (3) un grupo alqueno C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9B}, (4) un grupo alquilo C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9C}, (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (6) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{9D}, (7) un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede sustituirse con uno o más R^{9E}, (8) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈, (9) un grupo ciano, (10) un grupo alcanóilo C₁₋₈, (11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈, (12) un átomo de halógeno, (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9c}-amino que puede sustituirse con uno o más R^{9F}, (14) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₈, (15) un grupo nitro, (16) un grupo hidroxilo, (17) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9G}, (18) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9f}-amino, (19) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede sustituirse con un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9g}-amino, (20) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9h}-aminosulfonilo, o (21) un grupo heterocicloalquilsulfonilo que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁₋₈, y R¹, R², R⁵, R⁷ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

50 Más preferentemente, A⁵ es NH mientras que los restantes son C, R³ es un grupo ciano, R⁶ y R^{6'} son grupos metilo, R⁸ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8A}, (3) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede sustituirse con uno o más R^{8B}, o (4) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{8E}, R⁹ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9A}, (3) un grupo alqueno C₂₋₈ que puede sustituirse con uno o más R^{9C}, (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o (5) un átomo de halógeno, y R¹, R², R⁵, R⁷ y R¹⁰ son un átomo de hidrógeno.

55 Los ejemplos de las sales de los compuestos que se representan por la Fórmula (I) incluyen sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido yodhídrico, sal del ácido fosfórico, sal del ácido fosfónico, sal del ácido sulfúrico, sal del ácido sulfónico, tal como sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido p-toluenosulfónico y similares, sal del ácido carboxílico, tal como sal del ácido acético, sal del ácido cítrico, sal del ácido málico, sal del ácido tartárico, sal del ácido succínico, sal del ácido salicílico y similares, o sal de metal alcalino, tal como sal sódica, sal potásica y similares, sal de metal alcalino térreo, tal como sal de magnesio, sal cálcica y similares, sal de amonio, tal como sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio y sal de trialquilamonio, sal de tetraalquilamonio. Preferentemente, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales se producen llevando los compuestos descritos anteriormente en contacto con un ácido o una base que puede usarse para la producción de un producto farmacéutico.

65 Los compuestos que se representan por la Fórmula (I) o sales de los mismos pueden ser un anhídrido o un solvato, tal como un hidrato y similares. En el presente documento, el término "solvato (d)" indica un fenómeno por el que

moléculas de soluto o iones contenidos en una solución atraen fuertemente moléculas de disolvente vecinas para formar un gran grupo de moléculas. Cuando el disolvente es agua, se denomina "hidrato (d)." El solvato puede ser uno cualquiera de un hidrato y un no hidrato. Preferentemente, los solvatos son solvatos farmacéuticamente aceptables. Para el no hidrato, pueden usarse alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n- propanol), dimetilformamida y similares.

Los compuestos y sales de los mismos pueden presentarse en diversas formas de tautómeros, por ejemplo, forma enol e imina, forma ceto y enamina y una mezcla de los mismos. En una solución, un tautómero está presente como una mezcla del juego tautomérico. En el caso de una forma sólida, un tipo de tautómero está presente generalmente en una relación dominante. En este sentido, incluso si solo se describe un tipo de tautómero, incluye todos los tipos de tautómeros de los compuestos de la presente invención.

Se incluyen todos los tipos de estereoisómeros de los compuestos que se representan por la Fórmula (I) (por ejemplo, enantiómero, diastereómero (incluyendo los isómeros geométricos cis y trans)), racemato del isómero y una mezcla de los mismos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos e incluye una mezcla racémica, una mezcla de diastereómeros y enantiómeros de tal compuesto.

Cuando los compuestos se obtienen en forma libre, pueden convertirse en una sal, un hidrato o solvato de los mismos que pueden formarse a partir de los compuestos de acuerdo con un método conocido generalmente en la técnica.

Además, cuando los compuestos se obtienen en forma de una sal, hidrato o solvato de los compuestos, pueden convertirse a la forma libre de acuerdo con un método conocido generalmente en la técnica.

Los isótopos de los compuestos indican los compuestos en los que al menos un átomo está sustituido con un átomo con el mismo número atómico (es decir, número de protones) pero con diferente número de masa (suma del número de protones y el número de neutrones). Los ejemplos de los isótopos que están incluidos en los compuestos incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor, un átomo de cloro y similares, y se incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y similares. En particular, un radioisótopo que decae por emisión de radiación, por ejemplo ^3H y ^{14}C , son útiles para determinar la distribución de un agente farmacéutico o un compuesto en un tejido vivo, etc. Por otro lado, un isótopo estable no se degrada y se conserva casi la misma cantidad sin emitir radioactividad, y por lo tanto su uso es seguro. Los isótopos de los compuestos pueden convertirse mediante el reemplazo de un reactivo químico usado para la síntesis con un reactivo químico que comprende un radioisótopo correspondiente de acuerdo con un método conocido generalmente en la técnica.

Método de preparación representativo

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden producirse por el método descrito a continuación, por ejemplo. Sin embargo, el método de preparación de los compuestos no se limita al mismo. Además, dependiendo de la necesidad, puede cambiarse el orden de la etapa de reacción, como la introducción de un grupo sustituyente, etc. Aunque los compuestos son compuestos novedosos que no han sido descritos en la bibliografía, pueden prepararse de acuerdo con un método químico que se conoce generalmente en la técnica. Aún más, como para los compuestos reactivos que se usan para la preparación, pueden usarse compuestos disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con un método que se conoce generalmente en la técnica dependiendo de la necesidad.

En los siguientes esquemas de reacción que muestran la etapa de reacción, A^1 a A^{10} y R^1 a R^{10} son como se definen en la Fórmula (I). PR^1 a PR^{10} son los mismos como R^1 a R^{10} que se definen en la Fórmula (I) o representan un grupo que puede convertirse de R^1 a R^{10} de acuerdo con la modificación o desprotección de un grupo funcional.

Otros símbolos abreviados descritos en los esquemas de reacción tienen los significados generales que pueden entenderse por una persona experta en la materia.

PG representa un grupo protector (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, bencilo sustituido, acetilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tetrahidropiraniilo y similar). En el método de preparación descrito a continuación, cuando un grupo definido se somete a una modificación química no deseable en una condición para implementar el método, la preparación puede llevarse a cabo usando medios, tales como la protección y la desprotección de un grupo funcional, etc.

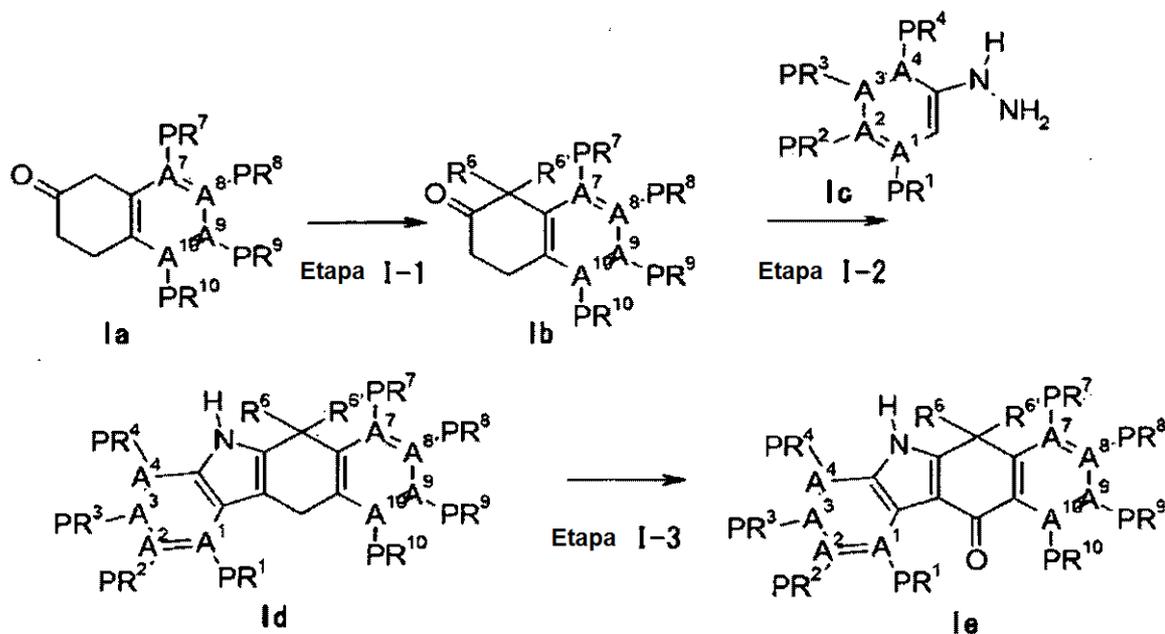
En el presente documento, respecto a la selección, adición y retirada de un grupo protector incluyen los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y pueden emplearse adecuadamente de acuerdo con cada condición de reacción.

LG representa un grupo saliente tal como flúor, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y similares, que pueden aplicarse para la reacción descrita anteriormente.

Además, se enumeran en la siguiente lista los símbolos abreviados que normalmente se usan a continuación para describir el método de síntesis general y los ejemplos y los nombres de los reactivos químicos y los disolventes correspondientes a las fórmulas.

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
BF ₃ ·OEt ₂	eterato de trifluoroboro
t-BuOK	t-butoxi potásico
n-BuLi	n-butilitio
t-BuONa	t-butoxi sódico
CDI	carbonil diimidazol
CPME	c-pentilmetil éter
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPF	bis(difenilfosfina)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
KHMDS	hexametildisilazida potásica
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
MTBE	t-butilmetil éter
NaHMDS	hexametildisilazida sódica
NMP	N-metilpirrolidona
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	dicloro(bisacetonitrilo)paladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
P(t-Bu) ₃	tri t-butilfosfina
PPh ₃	trifenilfosfina
P(o-tol) ₃	tri o-tolilfosfina
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhidrido trifluoroacético
TFE	trifluoroetanol
THF	tetrahidrofurano
TMAD	1,1'-azobis (N,N-dimetilformamida)
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
TMSI	yoduro de trimetilsililo
DavePhos	2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
JohnPhos	2-(di-t-butilfosfina)bifenilo
c-Hexil JohnPhos	2-(diciclohexilfosfina)bifenilo
S-Phos	2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfina)bifenilo
X-Phos	2',4',6'-triisopropil-2-(diciclohexilfosfina)bifenilo
t-ButilX-Phos	2',4',6'-triisopropil-2-(di-t-butilfosfina)bifenilo

Xantphos 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno

Método de preparación IEste es uno de los métodos para producir los compuestos de la Fórmula (I) en la que A⁵ es N y R⁵ es H.

5

Etapa I-1

Es una etapa de alquilación de un derivado de cetona cíclica Ia. La etapa puede realizarse haciendo reaccionar un derivado de cetona cíclica Ia con un agente de alquilación correspondiente a R⁶ y R^{6'} en presencia de una base. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en vista del método descrito en Journal of the American Chemical Society, 115(23), 10628-36; 1993 y Organic Letters, 9(24), 5027-5029; 2007, etc. La reacción se lleva a cabo en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador. Cuando R⁶ y R^{6'} son grupos atómicos distintos de un átomo de hidrógeno, el orden de reacción puede seleccionarse opcionalmente, y la separación y la purificación puede realizarse en cada etapa o la reacción puede realizarse de manera continua.

Como agente de alquilación, los ejemplos del mismo incluyen un haluro de alquilo tal como MeI, yoduro de etilo, 2-yodopropano, 1,4-dibromobutano, 1,1'-oxibis (2-bromoetano) y similar, sulfato de dimetilo y éster del ácido sulfónico, tal como metanosulfonato de metilo, tosilato de metilo y metiltrifluorometanosulfonato. Preferentemente, es un haluro de alquilo tal como MeI y similares. Como para el catalizador, los ejemplos del mismo incluyen un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Preferentemente, es hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Como para la base, los ejemplos del mismo incluyen una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico y similares o una base orgánica, tal como t-BuOK, t-BuONa, piridina, TEA, DIPEA, LDA, LiHMDS y n-BuLi. Preferentemente, es hidróxido potásico, t-butoxi potásico o t-butoxi sódico. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, diclorometano, tetracloruro de carbono, THF, dioxano, acetonitrilo, agua, metanol, etanol y una mezcla de los mismo. Preferentemente, es un disolvente mezcla de agua-THF o THF.

30

Etapa I-2

Es la síntesis del esqueleto de carbazol Id de acuerdo con el método de Fischer. Esta etapa se lleva a cabo generalmente usando cetona cíclica Ib en presencia del compuesto de hidrazina Ic y un ácido en un disolvente o usando un ácido como un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y también puede realizarse en vista del método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, 28(2), 321-3; 1991 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(24), 6479-6481. Además, cuando la reacción se desarrolla lentamente, también puede usarse un catalizador de cloruro de cinc y similar en vista de las condiciones de reacción divulgadas en Organic Letters (2006), 8(3), 367-370. La reacción consiste de una etapa de la producción de fenil hidrazona y una etapa reordenamiento sigmatrópico. La separación y la purificación pueden llevarse a cabo en cada etapa o la reacción puede llevarse a cabo de manera continua. Además, de acuerdo con la estructura de aril

40

hidrazina, que es un material reactivo de esta reacción etapa, puede obtenerse una mezcla de un isómero de posición como un producto de reacción. Tal isómero de posición puede separarse entre sí o usarse como una mezcla para la siguiente reacción etapa.

5 Como para el ácido usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, TFA, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y p-toluenosulfonato de piridinio. Preferentemente, es ácido acético, ácido sulfúrico, o TFA. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE, dietilenglicol, trietilenglicol y una mezcla del mismo.

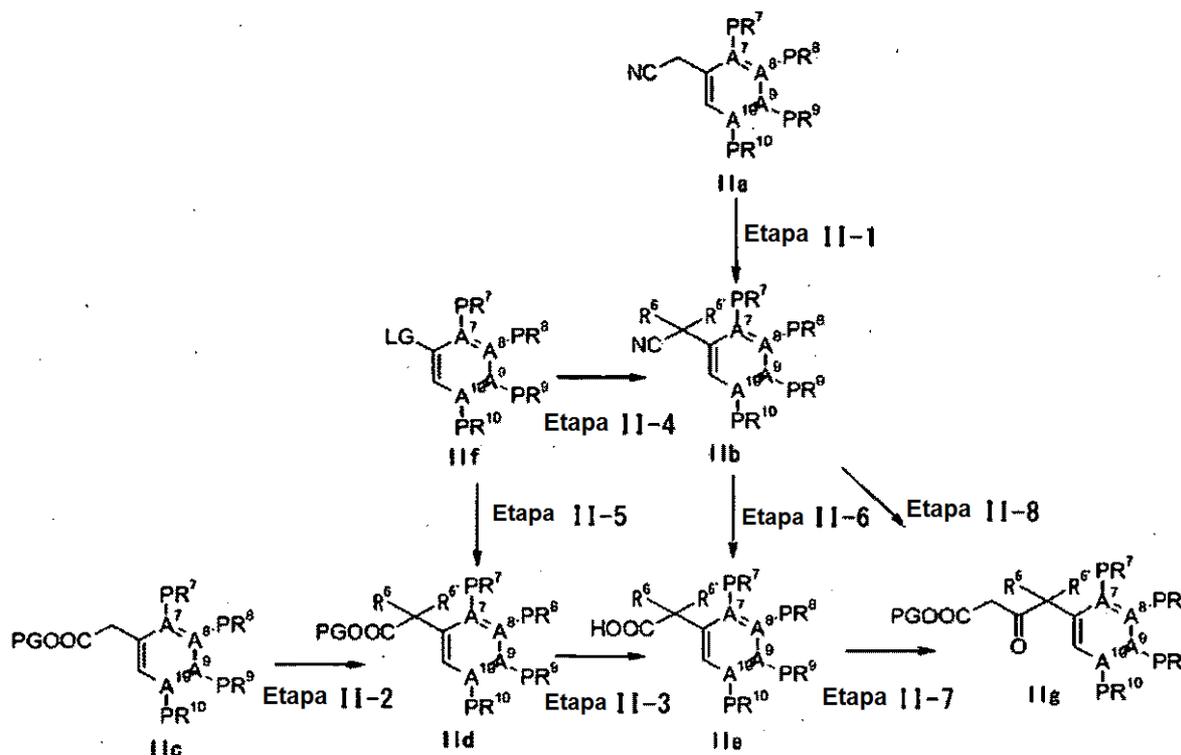
10 Etapa I-3

Es una etapa de oxidación del bencilo en la posición 11 del esqueleto de carbazol Id. Esta etapa se lleva a cabo aplicando un agente de oxidación a un sustrato en un disolvente en presencia o ausencia de un catalizador en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente. Como para la condición de reacción, puede considerarse el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008, etc.

20 Como para el agente de oxidación y el catalizador usado para la reacción, pueden usarse DDQ, perácido, tal como, mCPBA y similares, nitrato de cerio y amonio (IV) (CAN), permanganato, tal como permanganato potásico, permanganato de bario y similares, clorito sódico, peróxido de hidrógeno o N-hidroxifalimida y similares solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es DDQ o N-hidroxifalimida. Como para el disolvente de reacción usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen agua, t-butanol, acetonitrilo, THF, diclorometano, acetato de etilo y una mezcla de los mismo. Preferentemente, es THF.

25 Método de preparación II

Es un método ilustrativo de producción del intermedio β-cetoéster IIg, que se usa para la construcción del esqueleto de los compuestos que se representan por la Fórmula (I).



30 Etapa II-1, Etapa II-2

35 Es una etapa de alquilación en la posición α del éster del ácido carboxílico IIc o nitrilo IIa. La etapa puede llevarse a cabo haciendo reaccionar con un agente de alquilación correspondiente al R⁵ y R⁶ en un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente, en presencia de una base. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en vista del método descrito en J. Org. Chem., 2007, 72 (25), 9541-9549 y European Journal of Organic Chemistry (21), 3449-3462, etc. Los reactivos y la condición para la reacción son las mismas que las descritas

para la Etapa I-1.

Etapa II-3

5 Es una etapa de hidrólisis del éster del ácido carboxílico IIc. Esta etapa puede realizarse por hidrólisis en un disolvente acuoso a la temperatura de reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente en presencia de una base inorgánica, por ejemplo en vista del método descrito en Tetrahedron Lett. 3529, 1977. Como alternativa, puede realizarse de acuerdo con un método en el que la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un ácido, en vista del método en J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 2353, por ejemplo. Como para la base inorgánica, los ejemplos de la misma incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. Preferentemente, es hidróxido sódico o hidróxido potásico. Como para el disolvente, pueden usarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es metanol que comprende agua o etanol que comprende agua. Como para el ácido que puede usarse para la hidrólisis ácida, pueden usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es ácido sulfúrico.

Etapa II-4, Etapa II-5

20 Es una etapa directa de (hetero)arilación en la posición α del éster del ácido o nitrilo. Esta etapa puede llevarse a cabo por reacción de S_NAr en la que el éster del ácido carboxílico o nitrilo se hace reaccionar con un compuesto aromático IIc que tiene un grupo saliente en presencia de una base. Puede llevarse a cabo en vista del método descrito en J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713. Como alternativa, puede llevarse a cabo de acuerdo con un método en el que el éster del ácido carboxílico o nitrilo se hace reaccionar con un compuesto aromático IIc que tiene un grupo saliente en presencia de un catalizador, un ligando y una base. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en vista del método descrito en Org. Lett., 2008, 10(8), 1545, J. Org. Chem. 2003, 68, 8003 y Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5051, etc.

30 Como para la base usada para la reacción, pueden usarse fosfato sódico, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, LiHMDS, NaHMDS, LDA, dicitohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, KHMDS, t-BuONa, t-BuOK y similares. Preferentemente, es NaHMDS, KHMDS o t-BuONa. Como para el catalizador, ligando o complejo catalizador-ligando que se usan para la reacción, pueden usarse acetato de paladio, Pd₂(dba)₃, dímero de cloruro de π -alil paladio, PdCl₂(CH₃CN)₂, trialquilproazafosfatano, {P(t-Bu)₃PdBr}₂, PPh₃, P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, DavePhos, JohnPhos, c-Hexil JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bis(trifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal 1,3-dialildihidroimidazolio y similares, por ejemplo. Preferentemente, es triisobutilproazafosfatano.

Etapa II-6

40 Es una etapa de hidrolización de nitrilo IIb a ácido carboxílico. Esta etapa puede llevarse a cabo por hidrólisis en presencia de un ácido en la condición de una temperatura de la reacción 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y las condiciones de reacción incluyen las que se describen en, por ejemplo, Tetrahedron, 64(36), 8464-8475; 2008, etc. Para la reacción, puede usarse el propio ácido como un disolvente o diluido con otro disolvente. Como alternativa, puede llevarse a cabo por hidrólisis en presencia de una base inorgánica en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y puede emplearse la condición de reacción descrita en, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 749-754; 2008, etc.

45 La reacción consiste de la hidrólisis de nitrilo IIb a amida de ácido y la conversión adicional en ácido carboxílico. La separación y purificación puede llevarse a cabo en cada etapa o la reacción puede llevarse a cabo de manera continua.

50 Como para el ácido que se usa para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol, trietilenglicol, TFE y similares y una mezcla de los mismos. Como para la base inorgánica, los ejemplos de la misma incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio.

Etapa II-7

60 Es una a etapa de conversión de ácido carboxílico IIe a β -cetoéster. De acuerdo con esta etapa, el ácido carboxílico se convierte como material reactivo en un cloruro de ácido, éster activo y similar por una acción de un agente de activación en un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. A partir de entonces, el cloruro de ácido o éster activo se hace reaccionar con enolato monoéster del ácido malónico en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente para dar un compuesto diana a través de la descarboxilación. Como para la condición de reacción, puede usarse un método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1988, 2345-2352 y Synthesis 1993, 290-292, por ejemplo. Como para el método de activación del ácido carboxílico, los ejemplos del mismo incluyen un método de conversión en un cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, etc. o un método de conversión en un éster

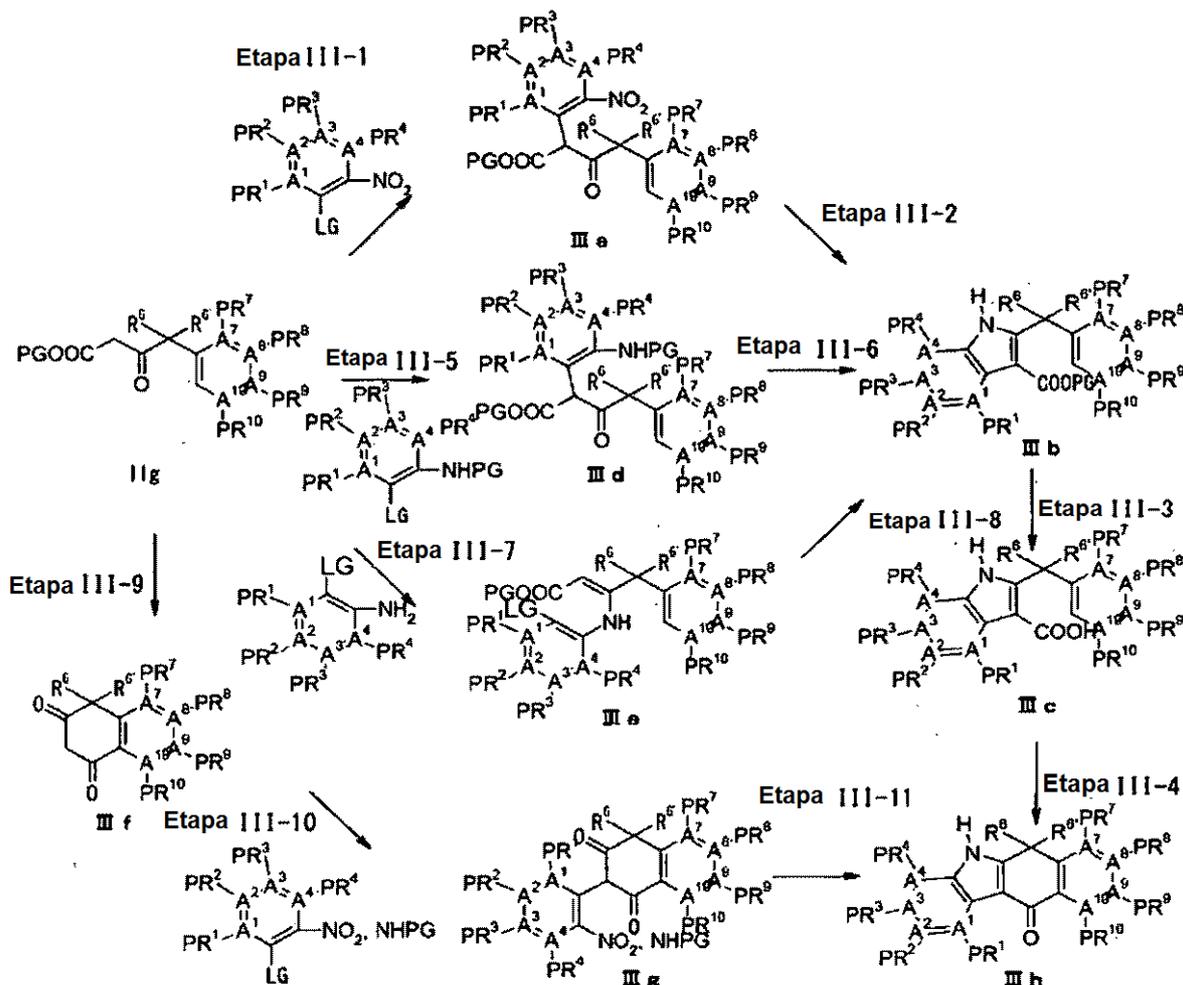
activo usando CDI. Preferentemente, se usa cloruro de tionilo o CDI. El propio ácido carboxílico puede someterse a separación y purificación, o puede usarse de manera continua para la siguiente reacción. Como para el método de producir un enolato del monoéster del ácido malónico, pueden usarse una combinación de sal magnesio como cloruro de magnesio, etc. y monoéster del ácido malónico (y una sal del mismo) o un reactivo de Grignard como cloruro de i-propil magnesio, etc. y monoéster del ácido malónico (y una sal del mismo), etc. Con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción, también puede añadirse una base orgánica, tal como TEA, DIPEA y similar al sistema de reacción. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, MeCN, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME y similares y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es MeCN, THF o DME.

Etapa II-8

Es una etapa de conversión del nitrilo IIb a β-cetoéster. Esta etapa puede llevarse a cabo mediante la denominada reacción de Blaise en la que el 2-haloéster del ácido carboxílico se hace reaccionar con nitrilo en presencia de polvo de cinc activado en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y puede usarse el método de reacción descrito en, por ejemplo, SYNTHESIS 2004, n.º 16, pp 2629-2632x. Como para el método de activación del polvo de cinc, puede emplearse un método en el que el lavado o secado ácido se lleva a cabo con anterioridad, o un método en el que una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido metanosulfónico, etc. se incluye en el sistema de reacción.

Método de preparación III

Es un método ilustrativo de preparación del compuesto IIIh a partir del intermedio IIg que se obtiene del Método de preparación II.



Etapa III-1

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila en la que un compuesto nitro aromático que tiene un grupo saliente se hace reaccionar con un β-cetoéster IIg en presencia de una base en la

condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el método de reacción que se describe en, por ejemplo, Synlett, (5), 883-885; 2004 y Tetrahedron, 38(23), 3479-83; 1982.

Como para la base usada para la reacción, pueden usarse fosfato sódico, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, LiHMDS, NaHMDS, LDA, dicitclohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, KHMDS, t-BuOK, t-BuONa y similares. Preferentemente, es carbonato potásico, carbonato de cesio, t-BuOK, o t-BuONa. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, MeCN, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, acetona, metiletil cetona y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF, DMF, DMA, NMP o una mezcla de los mismos.

Además, la presente etapa también puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador y una base, como se describe en la Etapa III-5 o Journal of Organic Chemistry, 72(14), 5337-5341; 2007.

Etapa III-2

Es una etapa de ciclación reductora para formar un anillo indol siguiendo la reducción de un grupo nitro. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante una reacción de un β -cetoéster IIIa con un agente reductor en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente para reducir el grupo nitro. Como para el agente de reducción usado para la reacción, puede emplearse la condición usada generalmente para la reducción de un grupo nitro, por ejemplo, hierro como se ejemplifica en Synthesis, (18), 2943-2952, 2008, cinc como se ejemplifica en Tetrahedron, 64(40), 9607-9618, 2008, cloruro de titanio (III) como se ejemplifica en Organic & Biomolecular Chemistry, 3(2), 213-215, 2005, cloruro de estaño (II) como se ejemplifica en Journal of Organic Chemistry, 58(19), 5209-5220, 1993, hidrosulfito sódico como se ejemplifica en Gazzetta Chimica Italiana, 121(11), 499-504, 1991 y condición de reducción catalítica como se ejemplifica en Synlett, (17), 2689-2691, 2008, etc. Preferentemente, el agente de reducción es hierro o hidrosulfito sódico.

Etapa III-3

Es una de desprotección de un grupo éster del éster del ácido indol-3-carboxílico IIIb. Como un ejemplo de un grupo protector éster, pueden usarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido y similares. Preferentemente, es un t-butilo. Como para la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y puede usarse de manera apropiada de acuerdo con cada condición de reacción. Cuando el grupo protector éster es un t-butilo, como una condición de desprotección, pueden usarse TMSI, TMSCI, y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, éter dietílico, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE y similares y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF o TFE.

Etapa III-4

Es una etapa de ciclación de ácido indol-3-carboxílico IIIc a carbazol basándose en una reacción de Friedel-Crafts. De acuerdo con la reacción, se forma un anhídrido de ácido mixto usando anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares, o se forma cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo y similares, que da como resultado la activación del ácido carboxílico. Preferentemente, se usa anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético. La reacción se realiza en ausencia o presencia de un disolvente. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, éter dietílico, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME y similares y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF, DMF, DMA o DME. Además, puede usarse una base orgánica, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares.

A partir de entonces, en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, la ciclación se lleva a cabo sin un catalizador o con un ácido de Bronsted o un catalizador de ácido de Lewis (Heterocycles 1999, 51,2127). Como para el catalizador de ácido de Lewis, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Preferentemente, es $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Dependiendo del tipo de un grupo sustituyente, también es posible llevar a cabo la reacción aplicando ácido metanosulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton), ácido polifosfórico y similar al éster del ácido indol-3-carboxílico IIIb sin someterse a la Etapa III-3.

Etapa III-5, III-6

La etapa puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto acilamida aromático que tiene un grupo saliente con un β -cetoéster IIg en presencia de una base, un catalizador y un ligando en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la desprotección de un grupo protector acilo. Los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en Journal of Organic Chemistry 2007, 72, 9329-9334 y Organic Letters 10(4), 625-628, 2008. Como para el catalizador metálico, puede usarse yoduro de cobre (I) y acetato de paladio. Como para el ligando, pueden usarse (S)-prolina, tri t-butilfosfina, bis(t-butil)(2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina y similares. Como para la base que se usa para la reacción, pueden usarse fosfato sódico, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, LiHMDS, NaHMDS, LDA, dicitclohexilamida de litio,

2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, hexametildisilazida potásica, t-BuONa, t-BuOK y similares.

Etapa III-7, III-8

- 5 Es una etapa de reacción de un compuesto amino aromático con un β -cetoéster IIg para formar un intermedio enamina seguido de ciclación catalítica. Los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en Journal of Organic Chemistry, 68(15), 6011-6019; 2003 y European Journal of Organic Chemistry, (24), 3977-3980; 2007.

10 Como alternativa, la ciclación puede llevarse a cabo basándose en un método oxidativo. Por ejemplo, también puede emplearse una condición de reacción descrita en Angewandte Chemie, International Edition, 47(38), 7230-7233; 2008, por ejemplo.

Etapa III-9

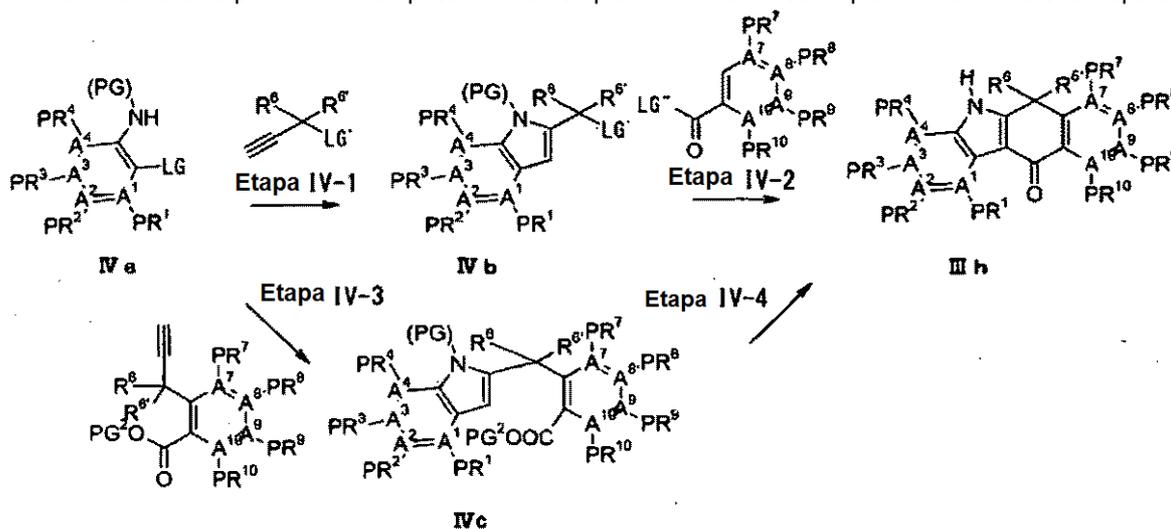
- 15 Es una etapa de síntesis de 1,3-dicetona basándose en la ciclación β -cetoéster IIg. Como para la condición y los reactivos para la reacción, puede emplearse un método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 568-570; 2008 en la que se hace reaccionar al β -cetoéster IIg en un disolvente en presencia de un catalizador de ácido de Bronsted o un catalizador de ácido de Lewis, o un método que usa un agente de condensación, tal como ácido metanosulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton), ácido polifosfórico y similares.

20 Etapa 111-10, 111-11

Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma manera como la Etapa III-1 y III-2 o la Etapa III-5 y III-6.

25 Método de preparación IV

Un método ilustrativo de producir un compuesto IIIh en el que la fórmula Iva se emplea como un material departida.



30 Etapa IV-1, IV-3

- Es una etapa de construcción de derivados de indol disustituidos basándose en una reacción de Sonogashira en la que se hace reaccionar un alquino terminal con un derivado de amina aromático Iva que tiene un grupo saliente en la posición orto en presencia de una base y un catalizador con o sin una cantidad catalítica de un reactivo de cobre. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en Organic Letters, 11(1), 221-224; 2009. La reacción se realiza en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio y un ligando (o un complejo del mismo) con o sin a base y un catalizador de cobre. Un ejemplo del catalizador de cobre usado para la reacción incluye yoduro de cobre. Como un ejemplo del catalizador y el ligando (o un complejo del mismo), pueden usarse acetato de paladio, Pd₂(dba)₃, dímero de cloruro de π -alil paladio, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, trialquilproazafosfatrano, {P(t-Bu)₃PdBr}₂, PPh₃, P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, DavePhos, JohnPhos, c-Hexil JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal 1,3-dialildihidroimidazolio y similares. Como para la base usada para la reacción, pueden usarse fosfato sódico, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, TEA, DIPEA y similares. Preferentemente, es carbonato de cesio, TEA o DIPEA.

45

Etapa IV-2

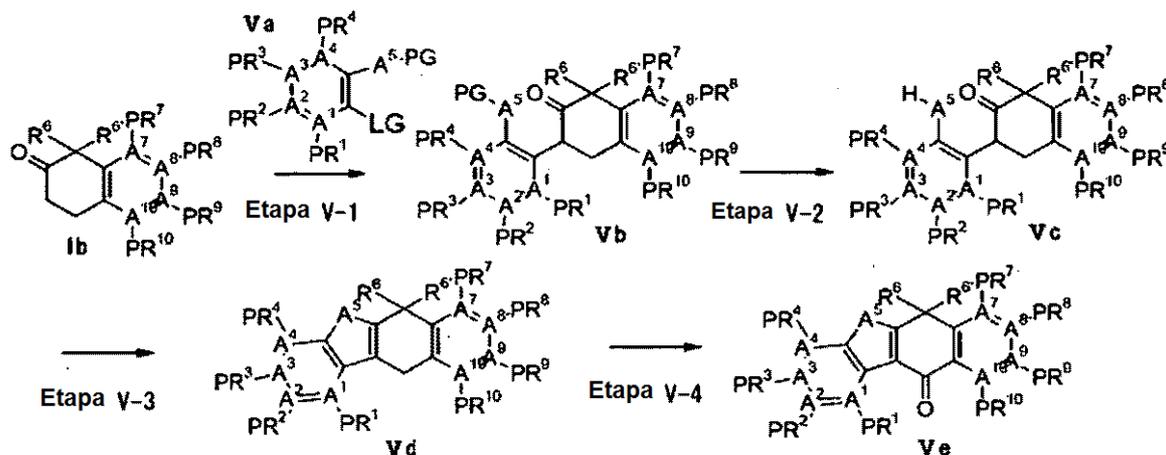
Esta etapa corresponde a una reacción Friedel-Crafts tándem en el que la acilación en la posición 3 del derivado de indol disustituido IVb se lleva a cabo en presencia de un catalizador de ácido de Lewis en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, seguido de ciclación intramolecular. Como para el catalizador usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, aluminio triflato, triflato de bismuto, triflato de iterbio y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Preferentemente, es cloruro de aluminio.

Etapa IV-4

Esta etapa consiste en la desprotección del éster del ácido carboxílico comprendido en el derivado de indol disustituido IVc y la posterior ciclación intramolecular en la posición 3 del indol, de manera catalítica o no catalítica. Como para la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y pueden usarse de manera apropiada de acuerdo con el tipo de cada grupo protector. Cuando un derivado de indol activado se usa para la reacción, la ciclación sucede más fácilmente, de modo que la reacción se puede llevar a cabo de una manera no catalítica. Además, la ciclación también puede llevarse a cabo usando un agente de condensación, tal como ácido polifosfórico, ácido metanosulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton) y similares. Alternativamente, también es posible que el ácido carboxílico se convierta primero en cloruro de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido mixto y similares en la misma condición como se define en la Etapa MI-4 y la ciclación se lleva a cabo en condiciones de Friedel-Crafts en presencia de un catalizador de ácido de Lewis. Como para el catalizador del ácido de Lewis usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, aluminio triflato, triflato de bismuto, triflato de iterbio y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Método de preparación V

Es uno de los métodos para la construcción del esqueleto de los compuestos que tienen la Fórmula (I) en la que A^5 es O, S o NH.



Etapa V-1

Es una etapa de arilación de un derivado de cetona cíclico Ib usando un compuesto aromático Va que tiene un grupo saliente. La reacción se lleva a cabo de manera catalítica en presencia de una base en combinación de un catalizador de metal de transición y un ligando, y puede usarse la condición descrita en J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370 y Journal of Organic Chemistry (2003), 68(25), 9865-9866, por ejemplo. Como para la base usada para la reacción, los ejemplos de la misma incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. Como para el catalizador y un ligando (o un complejo catalizador-ligando), pueden usarse acetato de paladio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dímero de cloruro de π -alil paladio, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{PdBr}\}_2$, PPh_3 , $\text{P}(\text{o-tol})_3$, BINAP, DPPF, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexil JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y similares.

Etapa V-2

Es una etapa de desprotección de un grupo protector. Cuando A^5 es O o S, pueden usarse un grupo t-butilo, un grupo bencilo y un grupo bencilo sustituido como un grupo protector. Cuando A^5 es O, un grupo t-butildimetilsililo y un grupo tetrahidropirranilo. Cuando es NH, puede usarse un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluoroacetilo y similares. Como para la desprotección, los ejemplos de la misma incluyen un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y pueden usarse de manera apropiada u de acuerdo con el tipo de cada grupo protector.

Etapa V-3

Es una etapa de ciclación de un derivado de arilcetona cíclico Vc a un derivado de benzofurano, benzotiofeno o indol Vd. La reacción puede llevarse a cabo en condición de uso de un catalizador o condición de deshidratante. Por ejemplo, puede emplearse la condición de reacción descrita en Acta Pharmaceutica Hungarica (2003), 73(3), 171-178. Además, dependiendo del tipo de un grupo protector para el grupo hidroxilo, puede llevarse a cabo de manera simultánea con la desprotección de la Etapa V-2, como se describe en Heterocycles, 26(7), 1863-71; 1987. Con respecto a la condición para la deshidratación, puede usarse una combinación de una base orgánica y un ácido anhídrido, tal como ácido trifluorometanosulfónico y similar.

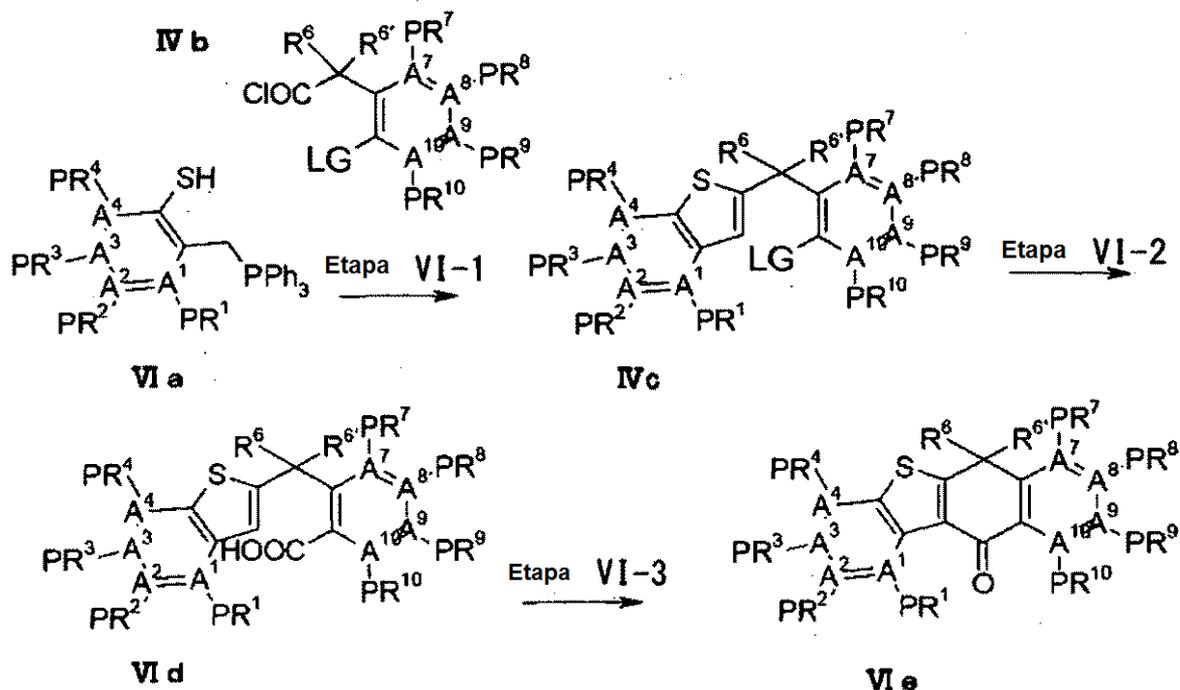
Etapa V-4

Es una etapa de oxidación del bencilo en la posición 1 del compuesto tetracíclico Vd. Esta etapa se lleva a cabo aplicando un agente de oxidación a un sustrato en un disolvente en presencia o ausencia de un catalizador en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente. Como para la condición de reacción, puede emplearse el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008, etc.

Como para el agente de oxidación y el catalizador usado para la reacción, pueden usarse DDQ, perácido, tal como, mCPBA y similares, nitrato de cerio y amonio (IV) (CAN), permanganato, tal como permanganato potásico, permanganato de bario y similares, clorito sódico, peróxido de hidrógeno, N-hidroxifalimida y similares, solos o en una combinación de los mismos. Como para el disolvente usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen agua, t-butanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo y una mezcla de los mismos.

Método de preparación VI

Es un método ilustrativo de construcción del esqueleto de los compuestos que se representan por la Fórmula (I) en la que A⁵ es S.



Etapa VI-1

Es una reacción para construir un anillo de benzotiofeno basándose en la reacción entre ilida VIa que tiene un tiol en la posición orto y el cloruro de acilo VIb. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, y las condiciones incluyen las que se describen en Synthesis, (2), 155-7; 1988, por ejemplo. Como para la base, los del mismo incluyen n-butilitio, metilato sódico y trietilamina.

Etapa VI-2

Es una reacción para la síntesis de un ácido carboxílico aromático. La reacción puede llevarse a cabo por metalización de litio o magnesio basándose en el intercambio entre halógeno y metal en presencia de una base, seguido de carboxilación usando carbonato gaseoso, hielo seco, etc. Puede emplearse la condición de reacción como se describe

en Journal of Organic Chemistry (2008), 73(19), 7785-7788. Como para la base, pueden usarse n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio, un reactivo de Grignard y diverso complejos ato. Como alternativa, como se describe en la Enciclopedia e-EROS de Reagents for Organic Synthesis 2001 (edición electrónica; <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME>), pueden emplearse condiciones de carboxilación usando un catalizador de metal de transición.

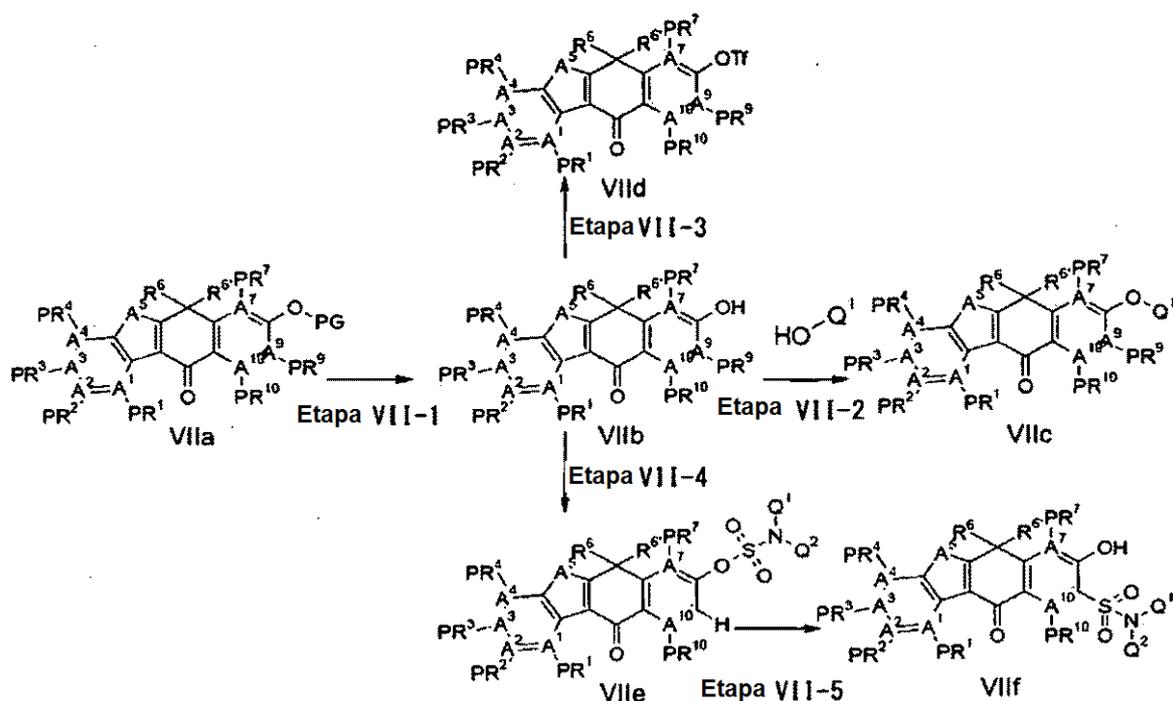
Etapa VI-3

Esta etapa corresponde a la ciclación intramolecular en la posición 3 de un derivado de benzotiofeno disustituido VI d ya sea de manera catalítica o no catalítica. Por ejemplo, puede emplearse la condición de reacción como se describe en Journal of the American Chemical Society, 130(23), 7286-7299; 2008. La reacción puede llevarse a cabo usando un agente de condensación, tal como ácido polifosfórico, ácido metanosulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton) y similares. Como alternativa, también es posible que el ácido carboxílico se convierta primero en cloruro de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido mixto y similares y la ciclación se lleve a cabo en condiciones de Friedel-Crafts en presencia de un catalizador de ácido de Lewis. Como para el catalizador del ácido de Lewis usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Método de preparación VII Conversión y modificación de grupos funcionales

A los grupos funcionales PR^1 a PR^{10} en la Fórmula (I) de la presente invención, pueden introducirse diversos grupos sustituyentes basándose en un método de conversión y la modificación de un grupo funcional que es bien conocido por una persona experta en la materia pertinente. En lo sucesivo en el presente documento, se explicarán los ejemplos representativos de conversión de grupos funcionales. Además, aunque el siguiente esquema de reacción es específico es el que se dan ejemplos de PR^8 y PR^9 para el compuesto tetracíclico que ya está construido, también puede llevarse a cabo en un intermedio durante cualquiera de las etapas explicadas en los Métodos de preparación I a VI anteriores o en un compuesto final. Además, puede llevarse a cabo cualquier sustitución de posición de PR^1 a PR^4 y de R^6 a PR^{10} .

En la siguiente fórmula, Q^1 y Q^2 representan cualquier grupo sustituyente que constituye PR^1 a PR^4 y R^6 a PR^{10} .



Etapa VII-1

Es una etapa de desprotección de un grupo protector para un grupo hidroxilo aromático. Como un ejemplo del grupo protector, pueden usarse un grupo metilo, un grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo tetrahidropiraniilo y similares. Preferentemente, es un grupo metilo. Como para la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y puede usarse de manera apropiada de acuerdo con el tipo de cada grupo protector. Cuando un grupo metilo se usa como un grupo protector, pueden usarse selectivamente diversas condiciones de reacción para la desprotección dependiendo de la reactividad. Los ejemplos de las mismas

incluyen calentamiento en presencia de sal del ácido clorhídrico de piridina, calentamiento en presencia de un disolvente con dodecano tiol y metilato sódico y calentamiento en presencia de un disolvente con haluro de litio anhidro, tribromuro de boro, TMSI y similares.

5 Etapa VII-2

Es uno de los métodos para introducir un grupo sustituyente basándose en la formación de un enlace éter con un grupo hidroxilo aromático. Para la formación de un enlace éter, puede usarse la reacción de Mitsunobu descrita en una bibliografía conocida (Mitsunobu, *et. al.*, Synthesis, Vol. 1, page 1, 1981) o un método similar. Específicamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fósforo y un compuesto azo en un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de -78 °C al punto de ebullición del disolvente. Como para el compuesto de fósforo, los ejemplos del mismo incluyen PPh₃ y tri-n-butilfosfina. Como para el compuesto azo, los ejemplos del mismo incluyen DEAD, TMAD y ácido diisopropil azodicarboxílico. También, mediante el uso de los mismos en cualquier combinación, puede obtenerse el compuesto diana.

15 Etapa VII-3

Es una etapa de llevar a cabo la sulfonilación del trifluorometano en un grupo hidroxilo aromático. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con un agente reactivo, tal como ácido trifluorometanosulfónico y similar en presencia de una base con o sin un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente. Como para la base usada para la reacción, pueden usarse TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidina, dimetilaminopiridina y similares. Preferentemente, se usa piridina sin ningún disolvente. El éster del ácido trifluorometanosulfónico VIIId obtenido es un buen grupo saliente y puede usarse para diversas derivatizaciones.

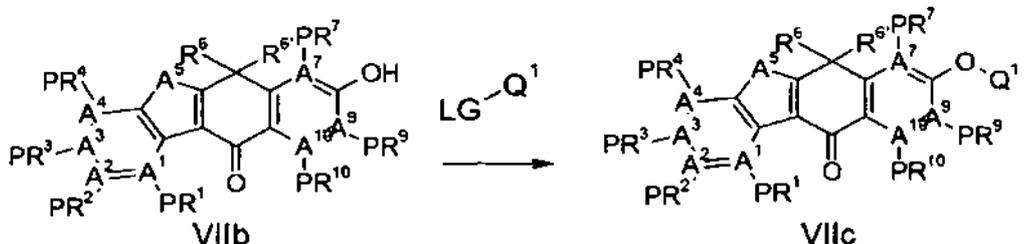
25 Etapa VII-4

Es una etapa de obtención del éster del ácido sulfámico llevando a cabo la sulfamoilación en un grupo hidroxilo aromático. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con un reactivo de la reacción, tal como cloruro de sulfamoilo y similar en presencia de una base con un disolvente en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente. Como para la base usada para la reacción, pueden usarse hidruro sódico, TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidina, dimetilaminopiridina y similares. Preferentemente, es hidruro sódico. El éster del ácido sulfámico VIIe obtenido, es un sustrato para el reordenamiento tiaFries de la Etapa VII-5 y puede usarse para diversas derivatizaciones.

35 Etapa VII-5

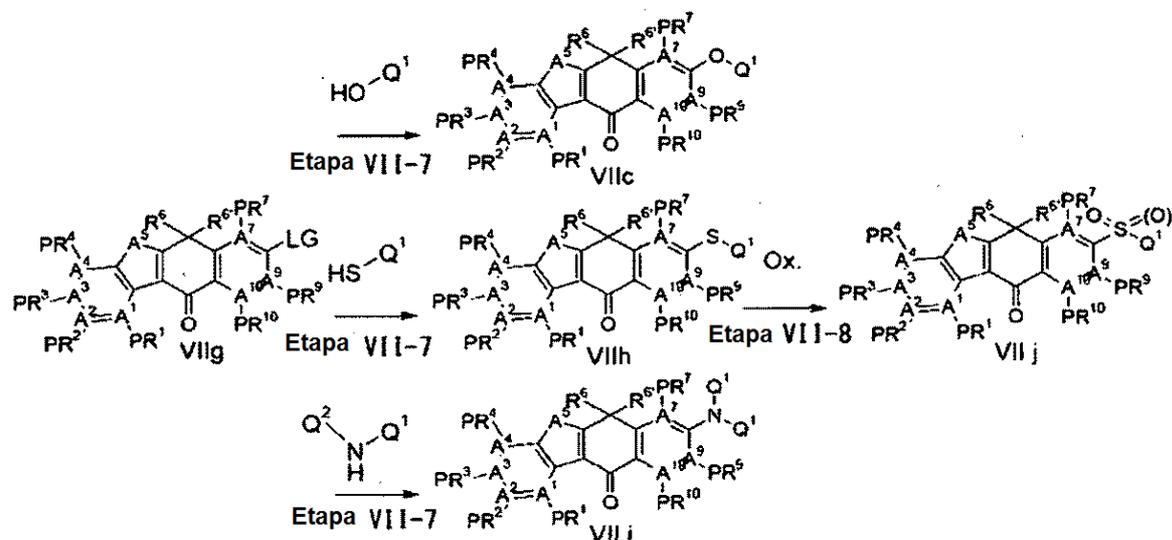
Esta etapa corresponde al reordenamiento de un grupo sulfamoilo a una posición vecina en presencia de un catalizador de ácido de Lewis en la condición de una temperatura de la reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente cuando la posición vecina del éster del ácido sulfámico está sin sustituir (es decir, C-H), es decir, una reacción denominada reordenamiento tiaFries. Como para el catalizador usado para la reacción, puede usarse cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio, BF₃ · OEt₂ y similares. Preferentemente, es cloruro de aluminio.

45 Etapa VII-6



Es otra etapa de introducción de un grupo sustituyente basándose en la formación de un enlace éter. De acuerdo con la presente etapa, un reactivo que tiene un grupo saliente apropiado, tal como haluro de alquilo y similar, se somete a una reacción nucleófila con el grupo hidroxilo del compuesto VIIb en presencia de una base apropiada para formar un enlace éter. Como para la base, los ejemplos de la misma incluyen una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico y similares o una base orgánica, tal como piridina, TEA, DIPEA y similares.

Además, usando haluro de arilo, borato de arilo y similares como un reactivo que tiene un grupo saliente, puede lograrse y usarse la formación de un enlace de diariléter. Cuando la reactividad no es satisfactoria, puede usarse un catalizador, tal como polvo de cobre, acetato de cobre, yoduro de cobre y similares o un ligando, tal como fenantrolina, trans-1,2-ciclohexanodiamina y similares.



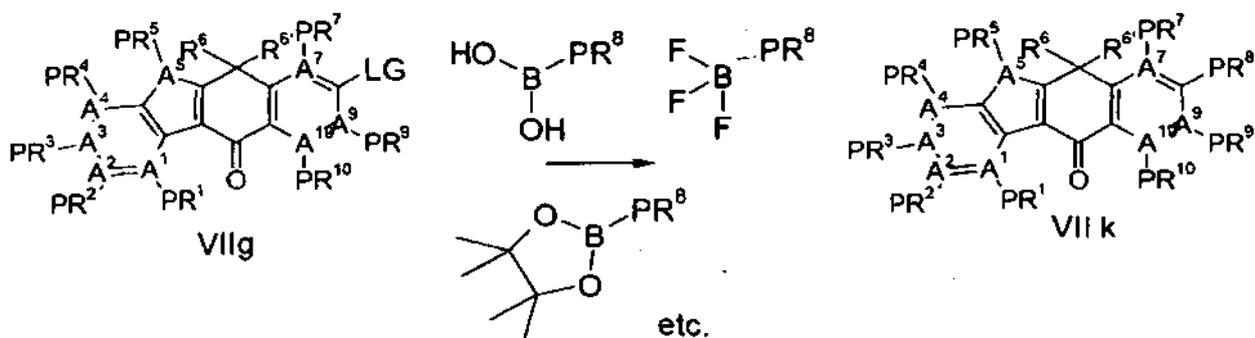
Etapa VII-7

- 5 Es una reacción para formar un enlace entre arilo y un heteroátomo usando un compuesto VIIg que tiene un grupo saliente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, inerte a la reacción, en presencia de una base. Como para el grupo saliente LG, puede usarse halógeno, triflato y similares. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrilo y similares y mezclas de los mismos. Como para la base para usarse para la reacción, los ejemplos de la misma incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. Esta etapa también puede llevarse a cabo usando un catalizador y un ligando. Como para el catalizador y un ligando (o un complejo catalizador-ligando), pueden usarse acetato de paladio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dímero de cloruro de π -alil paladio, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, trialquilproazafosfatano, $\{\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{PdBr}\}_2$, PPh_3 , $\text{P}(\text{o-tol})_3$, BINAP, DPPF, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexil JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfaniil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y similares, por ejemplo.

Etapa VII-8

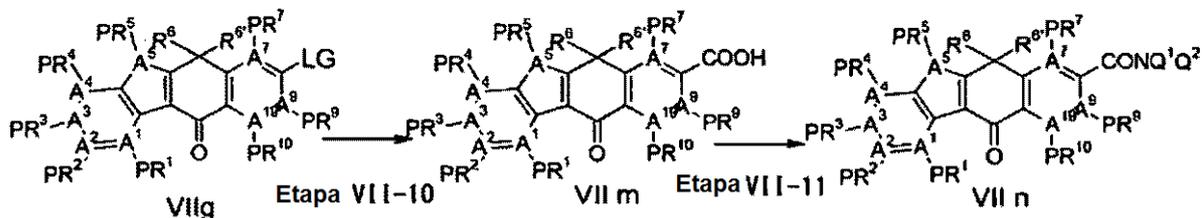
- 20 Cuando el producto de reacción de la Etapa VII-7 es tioéter VIIh, es posible obtener el compuesto sulfóxido o sulfona VIIj por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico, oxona, TEMPO y similares.

Etapa VII-9



- 25 Es una reacción para formar un enlace entre arilo y un carbono SP^2 o un enlace entre arilo y un carbono SP^3 en el que se usa el compuesto VIIg que tiene un grupo saliente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado inerte a la reacción, en presencia de una base. Como para el grupo saliente LG, pueden usarse un halógeno, triflato y similares. Como para el disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrilo, agua, isopropanol y similares y una mezcla de los mismos. Como para la base para usarse en la reacción, los ejemplos de la misma incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, TEA y DIPEA. Esta etapa también puede llevarse a cabo usando un catalizador y un ligando. Como para el catalizador y un ligando (o un complejo catalizador-ligando), pueden usarse acetato de paladio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dímero de cloruro de π -alil paladio,

PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, trialquilproazafosfatrano, {P(t-Bu)₃PdBr}₂, PPh₃, P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, DavePhos, JohnPhos, c-Hexil JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y similares, por ejemplo.



5

Etapa VII-10

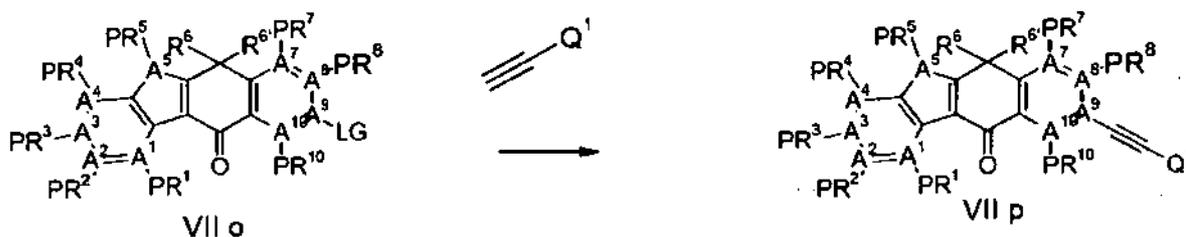
Es una reacción de carboxilación usando el compuesto VIIg que tiene un grupo saliente. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con ácido fórmico (o un equivalente sintético del mismo) en un disolvente apropiado inerte a la reacción, en presencia de una base y un catalizador. Como para el grupo saliente LG, pueden usarse un halógeno, triflato y similares. El disolvente ay el catalizador pueden seleccionarse y usarse de la misma manera como la Etapa VII-9.

15 Etapa VII-11

Es una reacción de amidación usando ácido carboxílico VII m. Específicamente, la reacción puede llevarse a cabo por reacción de condensación deshidratante usando diversas aminas, taeles como amoniaco, aminas primarias, aminas secundarias, hidrazinas, hidrazinas sustituidas y similares. La reacción se realiza en presencia de un agente de halogenación ácido o un agente de condensación deshidratante en un disolvente aprótico en la condición de una temperatura de la reacción de -20 °C al punto de ebullición del disolvente, con o sin un agente de esterificación activo y una base.

Como para el agente de halogenación ácido, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo. Como para el agente de condensación deshidratante, los ejemplos del mismo incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidino)-fosfonio (PyBrOP), EDC y hexafluorofosfato de (benzotriazoliloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP). Como para el agente de esterificación activo, los ejemplos del mismo incluyen HOBt, di(N-succinimidil)carbonato y carbonil diimidazol. Como para la base, los ejemplos de la misma incluyen TEA, DIPEA y DBU. Como para el disolvente, los ejemplos del mismos incluyen DMF, DMA, DCM, acetona, THF, dioxano, DME, acetato de etilo, MeCN, y una mezcla de los mismos.

Etapa VII-12

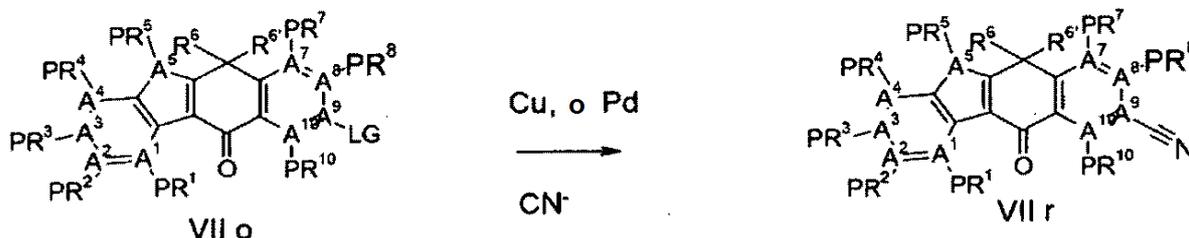


35

Es una etapa de formar un enlace entre arilo y un carbono SP usando el compuesto VII o que contiene un grupo saliente. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un alquino terminal en un disolvente apropiado en presencia de una base y un catalizador con o sin una cantidad catalítica de un reactivo de cobre, y la reacción se conoce como reacción de Sonogashira. Los reactivos y la condición para la reacción son como se definen en la Etapa IV-1 y Etapa IV-3. Como una variante de la reacción de Sonogashira, los ejemplos de la misma incluyen un método divulgado en Tetrahedron, 63(43), 10671-10683; 2007. Específicamente, si tiene aminas secundarias y similares en un sistema de reacción y usando bromuro de propargilo como un alquino, puede introducirse un propargil amina.

40

Etapa VII-13



- 5 Es una reacción de formar un enlace entre arilo y CN usando el compuesto VII o que tiene un grupo saliente. La reacción puede llevarse a cabo añadiendo una fuente de CN⁻ en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de cobre, cinc o paladio con o sin un ligando, en vista de la condición de reacción mostrada en Organic Letters, 10(23), 5325-5328; 2008, Tetrahedron Letters, 49(32), 4693-4694; 2008 y Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(13), 6489-6500; 2008. Como para la fuente de CN⁻, pueden usarse cianuro de cobre (I), cianuro de cinc (II), hexacianuro de hierro (III), cianuro sódico, cianuro potásico y similares.
- 10

Síntesis de materiales de partida

- 15 Algunos de los materiales de partida son compuestos novedosos, y pueden sintetizarse fácilmente de la misma manera como los compuestos de reacción conocidos o de acuerdo con el método bien conocido para una persona experta en la materia.

- 20 Anteriormente en el presente documento, se describen ejemplos de un método para preparar los compuestos que tienen la Fórmula (I). Sin embargo, la separación y la purificación de los compuestos diana que se describen con detalle en cada etapa de reacción puede realizarse aplicando tratamientos químicos comunes, tal como extracción, concentración, retirada por destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversas cromatografías, etc.

Producto farmacéutico de la presente invención

- 25 La composición farmacéutica de la presente invención comprende un portador farmacéuticamente aceptable, además del compuesto que se selecciona como útil para la invención. En la presente memoria descriptiva, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa uno o más tipos de vehículo sólido o líquido apropiada, diluyente o un material de encapsulamiento que es adecuado para la administración en mamíferos. En la presente memoria descriptiva, el término "aceptable" significa que no causa ninguna reacción para reducir sustancialmente la eficacia farmacéutica de una composición en condiciones normales para su uso, y los componentes de la composición y el compuesto objeto puede mezclarse bien entre sí. El portador farmacéuticamente aceptable debería tener una pureza sustancialmente alta y una toxicidad sustancialmente baja de modo que puede administrarse adecuadamente a un sujeto a tratar, preferentemente un animal y más preferentemente un mamífero.
- 30

- 35 Como los materiales que pueden usarse como un portador farmacéuticamente aceptable, los ejemplos de los mismos incluyen azúcares, tales como lactosa, glucosa, sacarosa y similares; almidón, tal como almidón de maíz, almidón de patata y similar; celulosa y derivados de celulosa, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, metil celulosa y similares; polvo de goma tragacanto; gelatina; talco; agente de lubricación sólido, tal como ácido esteárico o estearato de magnesio y similares; sulfato cálcico; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite vegetal, aceite de cacao y similares; alcoholes polihídricos, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol y similares; ácido algínico; un agente emulsificante, tal como TWEEN; humectante tal como lecitina y similar; colorante; saborizante; agente de formación de comprimidos; estabilizador, antioxidante; conservante; agua libre de pirógeno; solución isotónica gaseosa y solución de tampón fosfato.
- 40
- 45

- 50 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o como un agente terapéutico o profiláctico para un trastorno proliferativo, o se usa contra la depresión o el trastorno de la función cognitiva, puede considerarse como una ruta de administración, oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesicular, tópica (goteo, polvo, pomada, gel o crema) o administración a través de inhalación (boca o aerosol nasal) y similares. Como para la forma de administración, los ejemplos de los mismos incluyen un comprimido, una cápsula, una cápsula, un gránulo, polvo, una píldora, una solución y suspensión oral acuosa o no acuosa y una solución parenteral que se rellena en un contenedor adecuado para dividirse en varias dosis pequeñas. Además, la forma de administración puede modificarse para diversas rutas de administración, que incluyen un trasplante subcutáneo que da la liberación controlada de un compuesto fármaco.
- 55

La preparación anteriormente mencionada se preparó de acuerdo con un método conocido generalmente en la técnica usando aditivos, tales como un vehículo, un agente lubricante (es decir, agente de recubrimiento), un agente

aglutinante, un agente desintegrante, un agente estabilizante, un corrector del sabor y el olor, un diluyente y similares.

Como un vehículo, los ejemplos del mismo incluyen almidones, tales como almidón, almidón de patata, almidón de maíz, lactosa, celulosa cristalina e hidrogenofosfato cálcico.

Como un agente de recubrimiento, los ejemplos del mismo incluyen etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, goma laca, talco, cera carnauba y parafina.

Como un agente aglutinante, los ejemplos de los mismos incluyen polivinil pirrolidona, macrogol y los compuestos descritos anteriormente, como un vehículo.

Como un agente desintegrante, los ejemplos de los mismos incluyen los compuestos descritos anteriormente como un vehículo y un almidón o celulosa modificada químicamente, tal como croscarmelosa sódica, almidón carboximetil sódico y polivinil pirrolidona entrecruzada.

Como un agente estabilizante, los ejemplos de los mismos incluyen ésteres del ácido paraoxi benzoico, tal como metil parabeno, propil parabeno y similares; alcoholes tal como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico y similares; cloruro de benzoalconio; fenoles, tal como fenol, cresol y similares; timerosal; ácido dehidroacético; y ácido sórbico.

Como un corrector del sabor y el olor, los ejemplos de los mismos incluyen un edulcorante, un agente de sabor ácido, un saborizante y similares que son usados comúnmente en la técnica.

Además, como un disolvente para preparar una preparación líquida, los ejemplos de los mismos incluyen etanol, fenol, clorocresol, agua purificada y agua destilada.

Como un agente tensioactivo o un agente emulsionante, los ejemplos de los mismos incluyen polisorbato 80, polioxil 40 estearato y laurmacrogol.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o un agente terapéutico o profiláctico para un trastorno proliferativo, o usado contra la depresión o el trastorno de la función cognitiva, la cantidad de los compuestos de la presente invención o sales o solvatos de los mismos varían dependiendo de sintoma, edad, peso corporal, estado de salud relativo de un sujeto, administración de otros compuestos fármacos, métodos de administración y similares. Por ejemplo, la cantidad que es generalmente efectiva para un paciente (es decir, un animal de sangre caliente, en particular un ser humano) es, en un componente eficaz (es decir, el compuesto de la presente invención que se representa por la Fórmula (I)), preferentemente de 0,001 a 1000 mg por 1 kg de peso corporal por día, más preferentemente de 0,01 a 300 mg por 1 kg de peso corporal por día en el caso de un agente de administración oral, y la dosificación por día está preferentemente en el intervalo de 1 a 800 mg para un paciente adulto con un peso corporal normal. En el caso de un agente de administración parenteral, está preferentemente de 0,001 a 1000 mg por 1 kg de peso corporal por día, y más preferentemente, de 0,01 a 300 mg por 1 kg de peso corporal por día. Se prefiere administrarlas una vez al día en dosificaciones divididas en el día, dependiendo del síntoma del sujeto a tratar.

[Ejemplo]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará con mayor detalle en vista de los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a ejemplos.

Análisis RMN

Se realizó el análisis RMN usando JNM-EX270 (270 MHz, fabricado por JEOL), JNM-GSX400 (400 MHz, fabricado por JEOL), o 400 MR (400 MHz, fabricado por Varian). Los datos RMN se expresan en ppm (partes por millón; δ), mientras que se comparan con la señal de estabilización de deuterio obtenida a partir de un disolvente de muestra.

Espectro de masa

La medición se realizó usando JMS-DX303 o JMS-SX/SX102A (ambos fabricados por JEOL).

Datos de la cromatografía líquida de alto rendimiento – espectro de masa (CL-EM)

La medición se realizó usando Micromass (ZMD, fabricado por Micromass) equipado con gradiente de cromatografía líquida de alto rendimiento de 996-600E (fabricado por Waters) o Micromass (ZQ, fabricado por Micromass) equipado con un gradiente de cromatografía líquida de alto rendimiento de 2525 (fabricado por Waters).

Una de las siguientes que se describen en la Tabla 1 a continuación se cogió como una condición para la cromatografía líquida de alto rendimiento.

ES 2 575 084 T3

[Tabla 1]

Condición de análisis	Aparato	Columna usada	Temperatura de la columna	Fase móvil, Gradiente	Caudal (ml/min)	Detección de longitud de onda
A	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0 mml.D. x 30 mm, 3 um	35 grad.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B) : 95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total
B	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0 mml.D. x 30 mm, 3 um	35 grad.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
C	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4,6 mml.D. x 25 mm	Temp. amb.	A) AcONH ₄ 10 mM, H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)	2,0	210-400 nm PDA total
D	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4,6 mml.D.x 25 mm	Temp. amb.	A) AcONH ₄ 10 mM, H ₂ O B) MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)	2,0	210-400 nm PDA total
F	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0 mml.D. x 30 mm, 3 um	35 grad.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total
H	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0 mml. D. x 30 mm, 3 um	35 grad.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
I	ZQ	Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2,1 mml.D x 50 mm	Temp. amb.	A) AcONH ₄ 10 mM, H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (1 min)	1,0	210-400 nm PDA total
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mml.D. x50 mm, 5 um	Temp. amb.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (1 min) => 90/10 (0,5 min)	1,0	200-400 nm PDA total
T	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mml.D x50 mm, 5 um	Temp. amb.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(2 min) => 5/95(1,5 min) => 90/10(1,0 min) => 90/10(0,5 min)	1,0	200-400 nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C18 AR, (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 4,6 mm l.D. x 30 mm Sunfire C18	Temp. amb.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):90/10 => 90/10 (0,2 min) => 5/95 (3,1 min) => 5/95 (1,4 min)	2,0	210-400 nm PDA total

W	ZMD	(Waters) 4,5 ml.D. x50 mm, 5 um	Temp. amb.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (1 min) => 90/10 (0,5 min)	1,0	200-400 nm PDA total
Y	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 ml.D. x50 mm, 7 um	Temp. amb.	A) TFA al 0,05 %, H ₂ O B) TFA al 0,05 %, MeCN (A/B):90/10 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	2,0	210-400 nm PDA total

Reacción en microondas

5 La reacción se llevó cabo usando un frasco de reacción con tapa a presión junto con un Explorer™ (fabricado por CEM Microwave Technology) o un iniciador (fabricado por Biotage). El máximo ajuste de salida incluye el recipiente de reacción por aire con el fin de evitar el incremento de la temperatura causada por la irradiación por microondas.

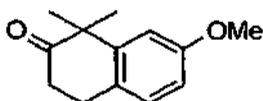
10 Los reactivos disponibles en el mercado se obtuvieron y se usaron sin purificación adicional. La temperatura ambiente indica el intervalo de temperatura de entre aproximadamente 20 a 25 °C. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en un disolvente anhidro en atmósfera de nitrógeno o argón. Para la concentración a presión reducida o la retirada de un disolvente por destilación, se usó un evaporador rotatorio.

15 Para preparar los compuestos, cuando existe una posibilidad de tener una reacción secundaria indeseable, se protege un grupo funcional usando un grupo protector para producir una molécula diana, y el grupo protector se retira después, si se desea. La selección, adición y retirada de un grupo protector se realizó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª edición, John Wiley & Sons 2007)], por ejemplo.

[Ejemplo 1]

20 Compuesto A2

7-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



25 Se suspendieron 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1, 209 g, 1,18 mol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 g, 0,118 mol) y yoduro de metilo (162 g, 2,60 mol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente. En agitación, la mezcla se añadió con solución acuosa al 50 % de hidróxido potásico (400 g) durante 5 min. Se produjo reflujo al incrementarse rápidamente la temperatura inicial. Una vez que la temperatura inicial dejó de aumentar, se continuó agitando durante 45 min. La solución de reacción se diluyó con agua destilada (1 l) y se extrajo dos veces con CPME (1,5 l). La fase orgánica combinada se lavó (agua destilada 1 l x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se recristalizó con MeOH (1 l) y agua destilada (500 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un cristal similar a una aguja incoloro (177 g, 73 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (6 H, s), 2,65 (2 H, t, 12 Hz), 3,02 (2 H, t, 12 Hz), 3,79 (3 H, s), 6,74 (1 H, m), 6,87 (1 H, m), 7,24 (1 H, m).

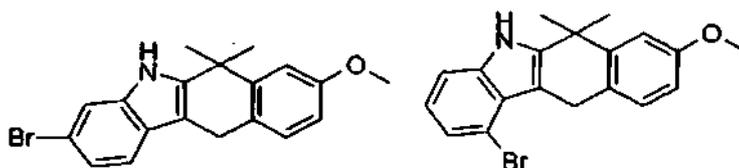
40 CLEM: m/z 205 [M+H]⁺

[Ejemplo 2] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A3-1, Compuesto A3-2

45 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

1-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

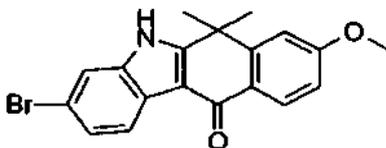


5 Se disolvieron 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 66,2 g, 324 mmol) y sal del ácido clorhídrico de 3-bromofenilhidrazina (71,0 g, 318 mmol) en AcOH (350 ml) y se sometieron a reflujo en agitación durante 6 h. El disolvente de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener el producto en bruto como una mezcla del compuesto del título A3-1 y A3-2.

[Ejemplo 3] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto A4

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenczo[b]carbazol-11-ona



15 El producto en bruto obtenido del anterior (es decir, mezcla de A3-1 y A3-2) se disolvió en un disolvente mezcla de THF (450 ml) y agua destilada (50 ml), añadida una vez con DDQ (115 g, 509 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 3 l de CPME y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (1 l) y dos veces con agua destilada (1 l) en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró hasta 500 ml a presión reducida. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo (48 g, 40 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (6 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,06-7,09 (1 H, m), 7,32-7,38 (2 H, m), 7,65-7,66 (1 H, m), 8,09-8,17 (2 H, m), 12,32 (1 H, s a).

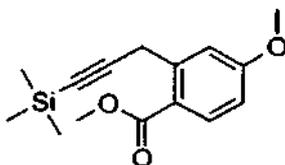
CLEM: m/z 370, 372 [M+H]⁺

[Ejemplo 4] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto AA1

Éster metílico del ácido 4-metoxi-2-(3-trimetilsilanilprop-2-ynil)-benzoico



35 A la solución en THF (16 ml) de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-metoxi-benzoico (961 mg, 4,09 mmol), se le añadieron trifenilfosfina (107 mg, 0,1 equiv.), carbonato de cesio (1,87 g, 1,4 equiv.), yoduro de cobre (59 mg, 0,076 equiv.) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (86 mg, 0,023 equiv.), se desgasificó, se enjuagó con gas nitrógeno, se añadió trimetilsililacetileno (734 ml, 13 equiv.) y después se agitó durante una noche a 55 °C. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa de color pardo, 606 mg, 54 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,78 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,09 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 0,14 (9 H, s).

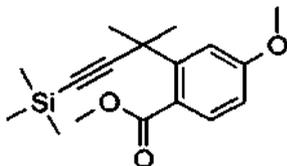
50 CLEM: m/z 277 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,30 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 5] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto AA2

Éster metílico del ácido 2-(1,1-dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico



10 A la solución en tolueno (4 ml) de éster metílico del ácido 4-metoxi-2-(3-trimetilsilanil-prop-2-inil)-benzoico (Compuesto AA1, 273 mg, 0,988 mmol), se le añadieron bis(trimetilsilil)amida sódica (2,1 ml, 1,9 m solución, 4 equiv.) y yodometano (308 ml, 5 equiv.) a -78 °C. Después de dejar que la temperatura de reacción aumentase a la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 h. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa de color amarillo, 226 mg, 75 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,45 (1,0 H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1,1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,75 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 1,70 (6 H, s), 0,14 (9 H, s)

CLEM: m/z 305 [M+H]⁺

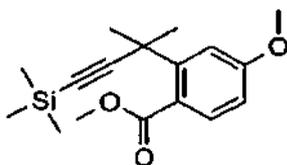
25 Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 6] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AA3

30

Éster metílico del ácido 2-(1,1-dimetilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico



35 A la solución en THF (18 ml) de éster metílico del ácido 2-(1,1-dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA2, 912 mg, 3 mmol), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,061 g, 2,6 equiv.) y después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa de color amarillo, 524 mg, 75 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,76 (1 H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 1,73 (6 H, s)

45

CLEM: m/z 223 [M+H]⁺

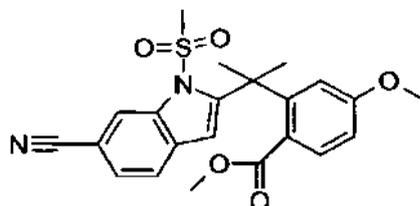
Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis U)

50

[Ejemplo 7] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AA4

5 Éster metílico del ácido 2-[1-(6-ciano-1-metanosulfonyl-1H-indol-2-yl)-1-metiletil]-metoxi-benzoico



10 A la solución en DMF (2 ml) de éster metílico del ácido 2-(1,1-dimetilprop-2-ynil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA3, 134 mg, 0,577 mmol) y N-(2-bromo-5-cianofenil)metanosulfonamida (Compuesto AA5, 167 mg, 1,05 equiv.), se le añadieron yoduro de cobre (9 mg, 0,08 equiv.) y TEA (129 ml, 16 equiv.), se desgasificó y se enjuagó con gas nitrógeno, se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,05 equiv.) y después se desgasificó y se enjuagó de nuevo con gas nitrógeno. Después de agitar durante 2 h a 90 °C, la solución de reacción se añadió con agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 152 mg, 62 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,19 (1 H, dd, J = 0,6, 0,6 Hz), 7,84 (1 H, dd, J = 8,0, 0,6 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1 H, s), 6,96 (1 H, s a), 6,85 (1 H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 3,78 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,09 (3 H, s a), 1,89 (6 H, s).

CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

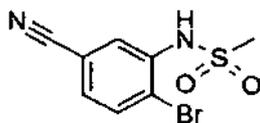
25 Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 8] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AA5

30

N-(2-Bromo-5-cianofenil)metanosulfonamida



35 A una mezcla de 3-amino-4-bromo-benzonitrilo (1,98 g, 10 mmol), TEA (5,06 g, 50 mmol) y cloruro de metileno (50 ml), se le añadió cloruro de mesilo (2,71 ml, 35 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió agua, que después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se añadieron con tetrahidrofurano (100 ml), agua (400 ml) e hidruro sódico (540 mg, 15,5 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,48 g, 90 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,82 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J = 4 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 3,14 (3 H, s)

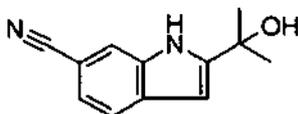
45 Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis U)

50

[Ejemplo 9] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AA6

5 2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1H-indol-6-carbonitrilo



10 A N-(2-bromo-5-cianofenil)metanosulfonamida (Compuesto AA5, 230 mg, 1 mmol), 3-metil-2-butin-3-ol (0,15 ml, 1,5 mmol), X-Phos (72 mg, 15 % mol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (13 mg, 5 % mol) y carbonato de cesio (390 mg, 2 mmol), se le añadió DMA (2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Se añadieron agua y una solución 5 N de ácido clorhídrico a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (130 mg, 75 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,32 (1 H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 6,37 (1 H, m), 1,93 (1 H, s), 1,70 (6 H, s)

20 CLEM: m/z 201 [M+H]⁺

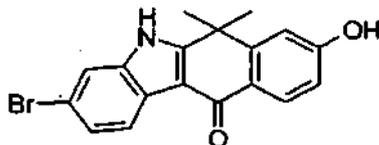
Tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 10] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto A5-1

3-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



30

En las mismas condiciones como en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto A4.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30 (1 H, s), 10,21 (1 H, s), 8,06-8,11 (1 H, m), 8,01-8,05 (1 H, m), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,32-7,37 (1 H, m), 7,08-7,12 (1 H, m), 6,84-6,90 (1 H, m), 1,69 (6 H, s).

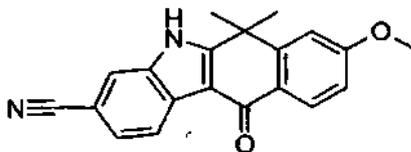
CLEM: m/z 356, 358 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 11] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A5-2

45 8-Metoxi-6,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50 (Método 1) Se disolvieron 3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A4, 10,45 g, 28,2 mmol) y cianuro de cobre (I) (5,0 g, 50,2 mmol) en NMP (100 ml), seguido de agitación a 170 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y agua destilada (200 ml). Los materiales insolubles se retiraron por filtración sobre Celite y se lavaron dos veces con acetato de etilo (300 ml x 2). La fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa de EDTA disódico (200 ml) y dos veces con salmuera saturada (200 ml) en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir un producto, que

se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (6,58 g, 73 %).

5 (Método 2) A la solución en THF (5,6 ml) de éster metílico del ácido 2-[1-(6-ciano-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-metiletil]-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA4, 138 mg, 0,324 mmol), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (514 mg, 6 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A partir de entonces, se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (5,6 ml) a la mezcla, que después se agitó durante 4 h, se añadió con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se disolvieron en acetato de etilo (10 ml) y se añadió con una solución 4 M de HCl y acetato de etilo (10 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Los residuos obtenidos después de la concentración de la solución de reacción a presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (89,2 mg, 62 %).

15 (Método 3) A nitrobenzono (5 ml) y cloruro de aluminio (400 mg, 3 mmol), se le añadió cloruro de 4-metoxibenzoilo (400 mg, 2,3 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-6-carbonitrilo (Compuesto AA6, 200 mg, 1 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. A la solución de reacción se le añadió agua, que después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (127 mg, 40 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,71 (6 H, s), 3,89 (3 H, s), 7,07-7,09 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 7,58-7,60 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 8,14-8,16 (1 H, m), 8,30-8,32 (1H, m), 12,32 (1H, s a),

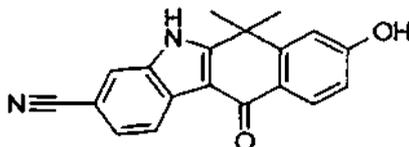
25 CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis U)

30 [Ejemplo 12] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A6

35 8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 Se disolvió 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A5-2, 6,58 g, 20,8 mmol) en sal del ácido clorhídrico de piridina (25,0 g), y se agitó a 170 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo (400 ml) y agua destilada (400 ml), y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua destilada (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml) en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir un producto, que se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (5,91 g, 93 %).

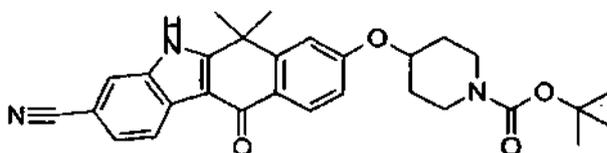
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (6 H, s), 6,87-6,90 (1 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,57-7,59 (1 H, m), 7,97 (1 H, s), 8,04-8,06 (1H, m), 8,29-8,31 (1 H, m), 10,27 (1 H, s), 12,66 (1 H, s a),

50 CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

[Ejemplo 13] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-1

55 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 30 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml), se añadió con éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (40 mg, 2 equiv.), trifenilfosfina (52 mg, 2 equiv.) y azodicarboxilato de diisopropilo (43 ml, 2 equiv.) en orden y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (37 mg, 76 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,44 (1 H, s), 8,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,62 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,85-4,93 (1 H, m), 3,96-4,04 (2 H, m), 3,60-3,70 (2 H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 1,89-2,15 (8 H, m), 1,74 (9 H, s)

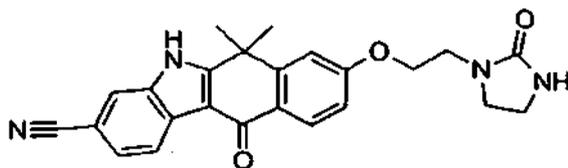
CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,09 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 14] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etoxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 1-(2-hidroxi-etil)-imidazolidin-2-ona.

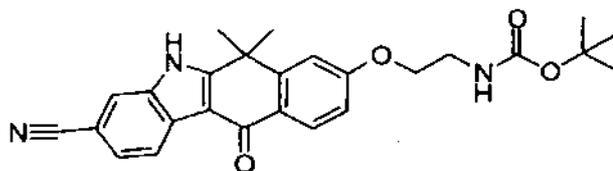
CLEM: m/z 415 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 15] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-3

Éster *terc*-butilico del ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-carbámico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster *terc*-butilico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico.

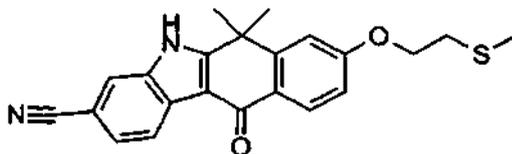
CLEM: m/z 346 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 16] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-4

5 6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-metiltoetanol.

CLEM: m/z 451 [M+H]⁺

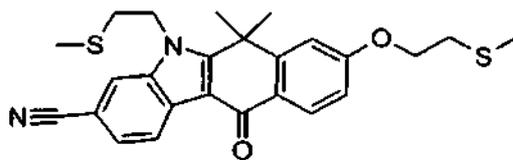
Tiempo de retención de HPLC: 4,23 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 17] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-5

20 6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etoxi)-5-(2-metilsulfanil-etil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A7-4.

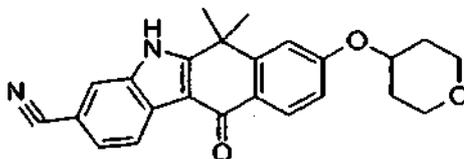
CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min (condición de análisis W)

30 [Ejemplo 18] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-6

35 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y tetrahidropiran-4-ol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1 H, s a), 8,32 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,38 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 4,86-4,81 (1 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 3,58-3,52 (2 H, m), 2,06-2,00 (2 H, m), 1,85 (6 H, s), 1,69-1,60 (2 H, m)

45

CLEM: m/z 387 [M+H]⁺

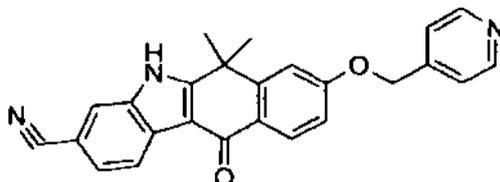
Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis W)

50

[Ejemplo 19] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-7

5 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y piridin-4-il-metanol.

CLEM: m/z 394 [M+H]⁺

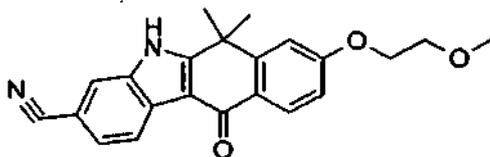
Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 20] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-8

20 8-(2-Metoxietoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-metoxietanol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,69 (1 H, s a), 8,27 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,10 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,95 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,32 (1 H, d, 2,4 Hz), 7,05 (1 H, d, 8,5 Hz), 4,22 (2 H, t, 4,3 Hz), 3,67 (2 H, t, 4,3 Hz), 1,72 (6 H, s)

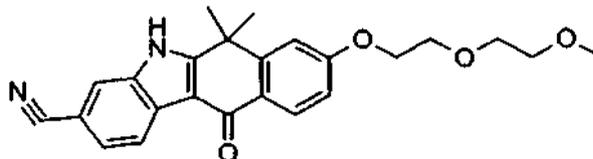
30 CLEM: m/z 361 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis W)

35 [Ejemplo 21] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-9

8-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-(2-metoxietoxi)etanol.

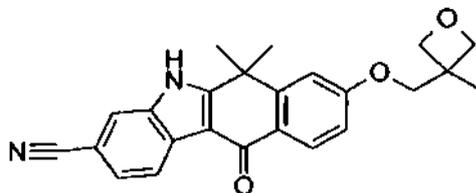
45 CLEM: m/z 405 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 22] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-10

5 6,6-Dimetil-8-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 3-clorometil-3-metiloxetano.

CLEM: m/z 387 [M+H]⁺

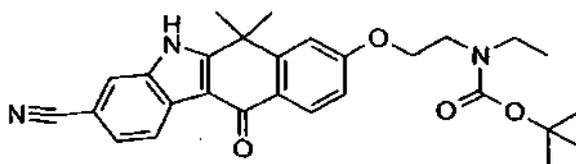
Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 23] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-11-1

20 Éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)etil]etil-carbámico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster *terc*-butílico del ácido etil-(2-hidroxi-etil)-carbámico.

CLEM: m/z 474 [M+H]⁺

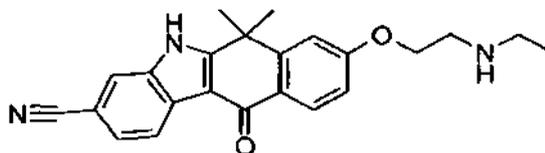
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 24] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-11-2

35 8-(2-Etilaminoetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-11-1.

CLEM: m/z 374 [M+H]⁺

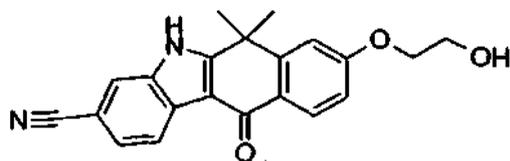
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 25] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-12

5 8-(2-Hidroxietoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromo-etanol.

CLEM: m/z 437 [M+H]⁺

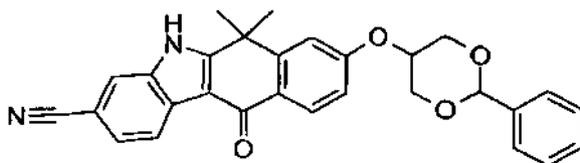
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 26] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-13-1

20 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-fenil-[1,3]dioxan-5-ol.

CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

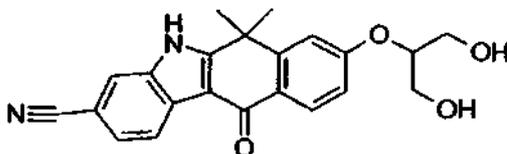
Tiempo de retención de HPLC: 4,10 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 27] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-13-2

35 8-(2-Hidroxil-1-hidroximetiletóxil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 Se añadió tricloruro férrico anhidro (56 mg, 5 equiv.) a la suspensión en diclorometano (2 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-13-1, 13 mg, 0,028 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se añadió a agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (7 mg, 46 %).

45

CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

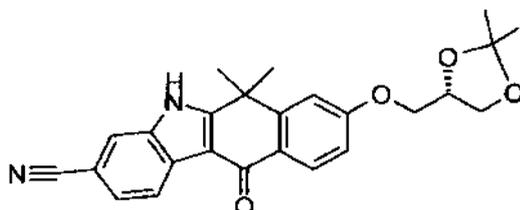
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis W)

50

[Ejemplo 28] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-14-1

5 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster ácido tolueno-4-sulfónico.

CLEM: m/z 417 [M+H]⁺

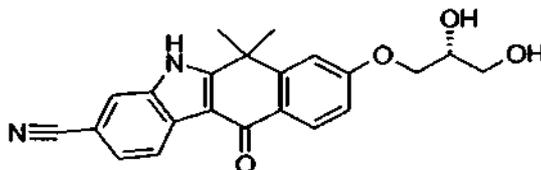
Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis Y)

15

[Ejemplo 29] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-14-2

20 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 A la solución en THF y agua (4:1, 1 ml) de 8-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A14-1, 30 mg, 0,07 mmol), se le añadió ácido alcanforsulfónico (36 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 38 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 28 mg, 72 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) σ ppm; 12,7 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J = 8,01 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,01 Hz), 7,12 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J = 8,77 Hz), 4,46 (m, 1 H), 4,15 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 1,76 (s, 6 H), 1,38 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H)

35

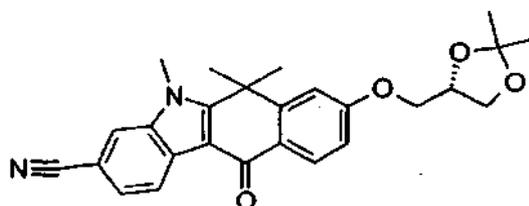
CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

40 [Ejemplo 30] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-14-3

45 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



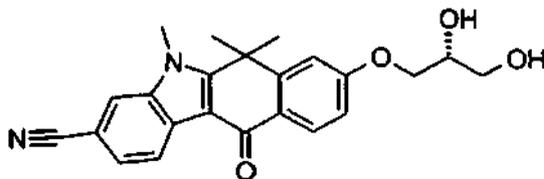
En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto A7-14-1.

[Ejemplo 31] (Ejemplo de referencia)

5

Compuesto A7-14-4

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-14-3 (303 mg, 98 %).

15 CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis D)

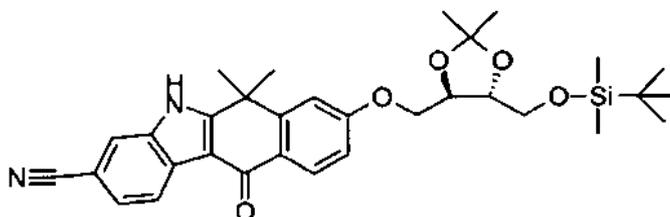
[Ejemplo 32] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto A7-15-1

8-[(4R,5S)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y [(4R,SR)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

CLEM: m/z 516 [M+H]⁺

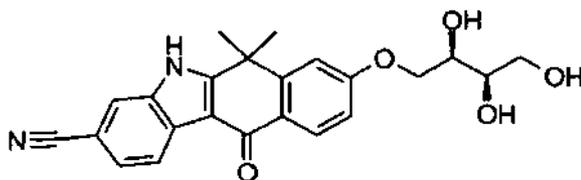
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

35 [Ejemplo 33] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-15-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

40



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-15-1.

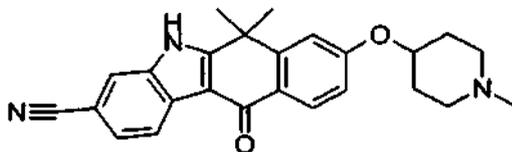
CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 34] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-16

5 6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 1-metilpiperidin-4-ol.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,11 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,62 (1 H, m), 2,64 (2 H, m), 2,23 (2 H, m), 2,21 (s, 3 H), 1,99 (2 H, m), 1,77 (s, 6 H), 1,73 (2 H, m).

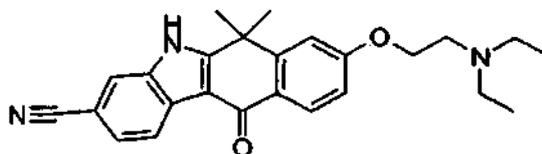
15 CLEM: m/z 400 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 35] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-17

25 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 25 mg, 0,083 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1 ml), se añadió con 2-cloroetildietilamina (16 mg, 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (54 mg, 2 equiv.) en orden y se agitó a 100 °C durante 4 h. La solución de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por amino cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (11 mg, 32 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 4,19 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,83 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,58 (4 H, c, J = 7,0 Hz), 1,78 (6 H, s), 1,00 (6 H, t, J = 7,0 Hz)

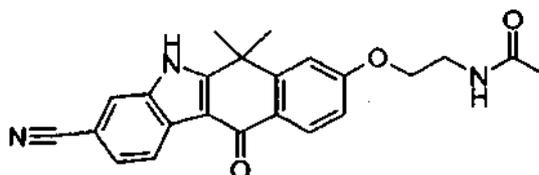
40 CLEM: m/z 402 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis W)

45 [Ejemplo 36] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-18

N-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-acetamida



50

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-cloroetilacetamida.

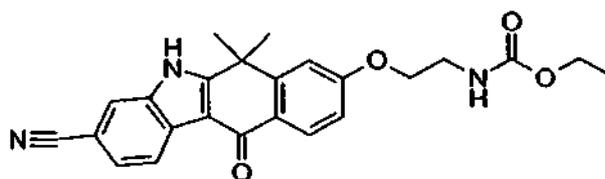
CLEM: m/z 388 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 37] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-19

Éster etílico del ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-carbámico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y etil-2-cloroetilcarbamato.

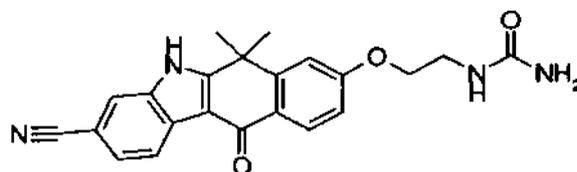
CLEM: m/z 418 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 38] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-20

[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-urea



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-cloroetilurea.

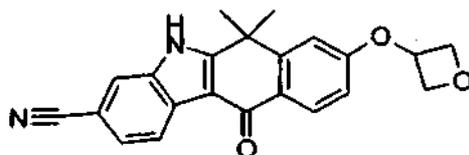
CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 39] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-21

6,6-Dimetil-8-(oxetan-3-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y oxetan-3-il éster ácido tolueno-4-sulfónico.

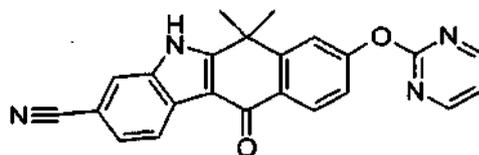
CLEM: m/z 359 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 40] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-22

5 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(pirimidin-2-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromopirimidina.

CLEM: m/z 381 [M+H]⁺

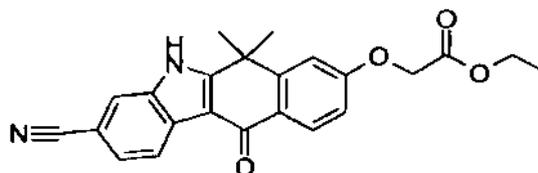
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 41] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-23

20 Éster acetato de (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster etílico del ácido 3-cloro-propiónico.

CLEM: m/z 389 [M+H]⁺

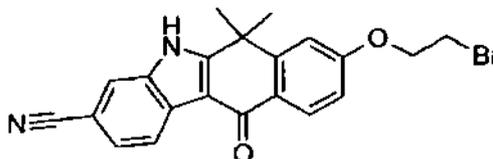
Tiempo de retención de HPLC: 3,37 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 42] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-24

35 8-(2-Bromo-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromoetanol.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s a), 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,50 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 1,77 (6 H, s).

45

CLEM: m/z 409,411 [M+H]⁺

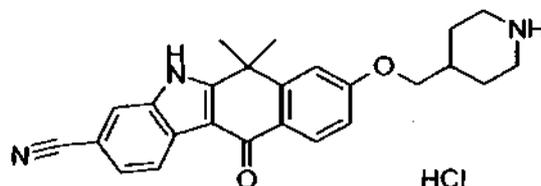
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis S)

50

[Ejemplo 43] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A7-25

5 Sal del ácido clorhídrico de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-ciano-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A6, 85 mg, 0,28 mmol) y trifenilfosfina (150 mg, 2 equiv.) con THF (2 ml), y después adicionalmente se añadió gota a gota éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxiometil-piperidin-1-carboxílico (120 mg, 2 equiv.) y una solución 2,19 N en tolueno de ácido dietil azodicarboxílico (0,26 ml, 2 equiv.). El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Los residuos obtenidos después de la concentración la solución de reacción a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para obtener éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico (polvo de color blanco, 120 mg).

20 Al compuesto resultante, se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico y dioxano en refrigeración. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. Después, los residuos se lavaron con éter dietílico y después se sometieron a tratamiento azeotrópico con tolueno, seguido de secado al vacío y filtración para obtener el compuesto del título (79 mg).

CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

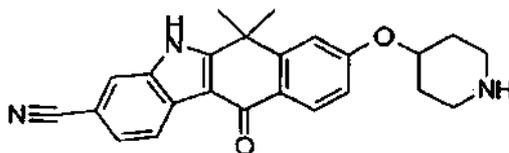
25 Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis C)

(Ejemplo de referencia)

[Ejemplo 44]

30 Compuesto A8-1

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 Se añadieron THF (0,5 ml) y TFA(0,5 ml) a éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A7-1, 35 mg, 0,072 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el Compuesto A7-1 desapareció. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se desalinizó usando un intercambiador de aniones PL Stratospheres (marca registrada) PL-HCO₃ MP para obtener el compuesto del título (37 mg, 76 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,38 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1 H, s), 7,09 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,76 (1 H, m), 3,07-3,20 (2 H, m), 2,77-2,87 (2 H, m), 2,03-2,15 (2 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,69-1,77 (2 H, m)

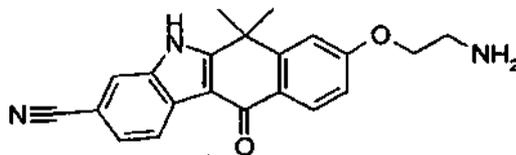
45 CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 45] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-2

5 8-(2-Amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-3.

CLEM: m/z 346 [M+H]⁺

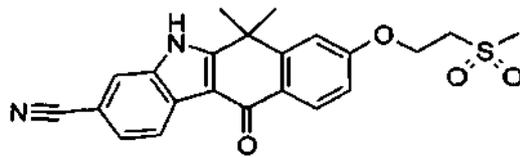
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 46] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-3

20 8-(2-Metanosulfonil-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-5.

CLEM: m/z 409 [M+H]⁺

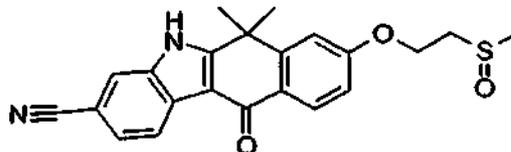
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 47] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-4

35 8-(2-Metanosulfonil-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A8-3.

CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

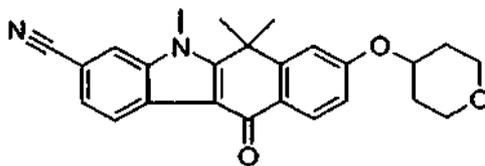
Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis W)

45

[Ejemplo 48] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-5

5 5,6,6-Trimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-6.

CLEM: m/z 401 [M+H]⁺

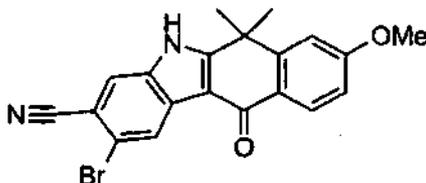
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 49] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-6-1

20 2-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 Se disolvió 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A5-2, 50 mg, 0,158 mmol) en CH₃CN (1 ml), se añadió NBS (56 mg, 2 equiv.), y se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se añadieron con MeOH y el sólido restante después de la disolución se filtró para obtener el compuesto diana (polvo de color amarillo, 20 mg, 38 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,92 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,92 (3H, s), 1,78 (6H, s).

CLEM: m/z 395, 397 [M+H]⁺

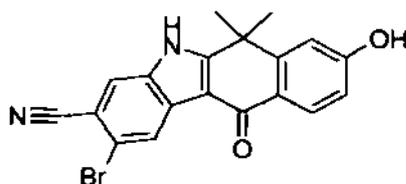
35

Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 50] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto A8-6-2

2-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-6-1.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,46 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 1,71 (6 H, s).

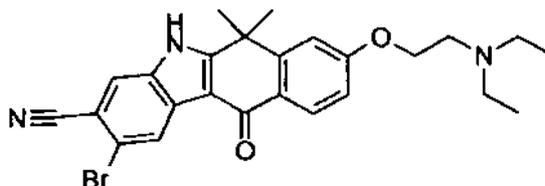
CLEM: m/z 381,383 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 51] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-6-3

10 2-Bromo-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-6-2.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,53 (1 H, d, J = 0,5 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 4,24 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,96 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,70 (4 H, c, J = 7,1 Hz), 1,79 (6H, s), 1,12 (6H, t, J = 7,2 Hz).

20 CLEM: m/z 480, 482 [M+H]⁺

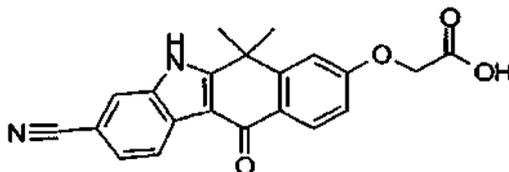
Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 52] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto A8-7

Ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético



30

Se disolvieron éster acetato de (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etilo (Compuesto A7-23, 180 mg, 0,464 mmol) e hidróxido potásico (130 mg, 2,32 mmol) en THF (10 ml) y agua (1,8 ml), y se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase acuosa (日本語誤変換) se ajustó para que fuera ácida usando ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se filtró y se lavó varias veces con agua para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 130 mg, 78 %).

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) σ ppm 13,09 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,97 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,51 (s, 2 H), 1,73 (s, 6 H)

40

CLEM: m/z 361 [M+H]⁺

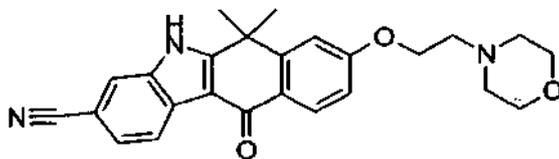
Tiempo de retención de HPLC: 2,97 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 53] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-8

5 6,6-Dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y morfolina.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃) σ ppm ; 8,4 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 8,3 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,8 (s, 1 H), 7,5 (dd, 1 H, J = 1,1 Hz, J = 8,2 Hz), 7,2 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,0 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, J = 8,7 Hz), 4,2 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,7 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 2,9 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 2,6 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 1,8 (s, 6 H)

15 CLEM: m/z 416 [M+H]⁺

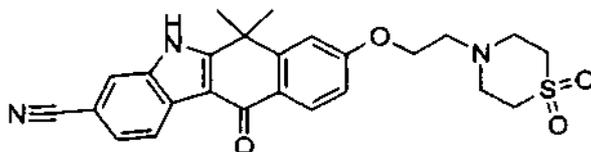
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 54] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto A8-9

8-[2-(1,1-Dioxotiomorfolino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y tiomorfolina-1,1-dióxido.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,72 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,36 (1 H, d, 1,8 Hz), 7,10 (1H, dd, 1,8, 8,5), 4,25 (2 H, t, 5,5 Hz), 3,06-3,33 (8 H, m), 2,97 (2 H, t, 5,5), 1,77 (6 H, s)

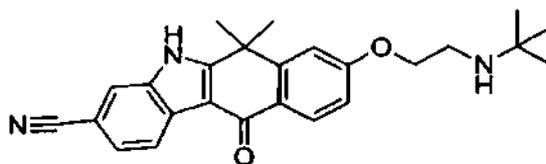
35 CLEM: m/z 464 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 55] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto A8-10

8-(2-*tert*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y *tert*-butilamina.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,71 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,15 (1 H, d, 9,1 Hz), 8,07 (1 d, 1,8 Hz), 7,60 (1 H, dd, 1,8, 7,9 Hz), 7,35 (1 H, d, 2,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, 2,4, 9,1 Hz), 4,16 (2 H, t, 6,1 Hz), 2,91 (2 H, t, 6,1 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,08 (9 H, s)

CLEM: m/z 402 [M+H]⁺

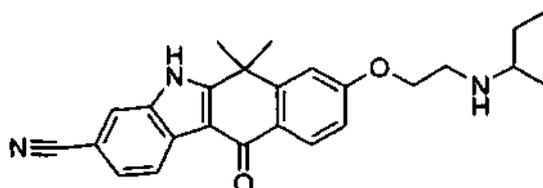
Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis W)

5 [Ejemplo 56] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-11

8-[2-(*sec*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

10



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y *sec*-butilamina.

15

CLEM: m/z 402 [M+H]⁺

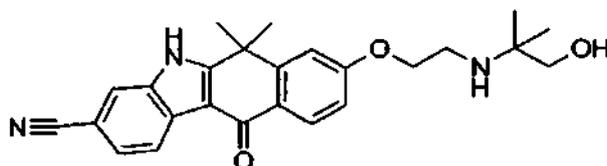
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 57] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-12

8-[2-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 2-amino-2-metil-propan-1-ol.

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm; 12,65 (s a, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz), 4,58 (s a, 1 H), 4,16 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,20 (s, 2 H), 2,88 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 1,76 (s, 6 H), 0,97 (s, 6 H)

35 CLEM: m/z 418 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

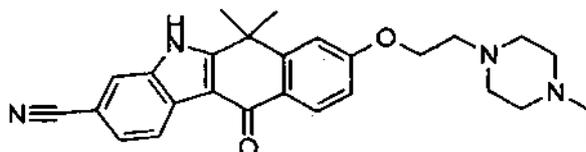
[Ejemplo 58] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto A8-13

8-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 1-etil-piperazina.

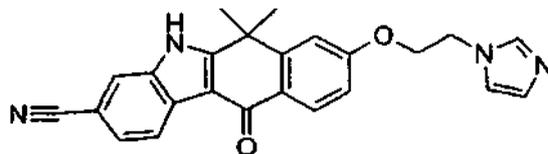
50 CLEM: m/z 443 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 59] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto A8-14

8-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-imidazol-1-il-etanol.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) σ ppm; 12,71 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 8,14 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,34 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 4,20 (s, 4 H), 1,76 (s, 6 H) CLEM: m/z 387 [M+H]⁺

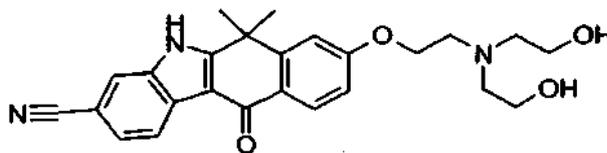
Tiempo de retención de HPLC: 1,77 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 60] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-15

8-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino1-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



De acuerdo con el mismo método que el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol.

30

CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

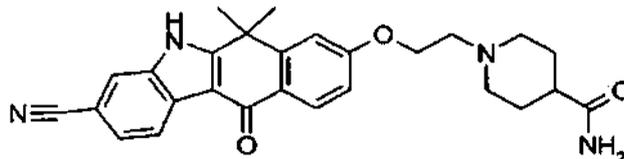
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 61] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-16

Amida del ácido 1-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico

40



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y amida del ácido piperidin-4-carboxílico.

45

CLEM: m/z 457 [M+H]⁺

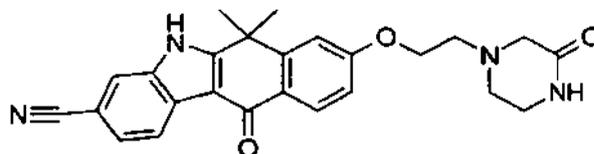
Tiempo de retención de HPLC: 1,28 min (condición de análisis S)

50

[Ejemplo 62] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-17

5 6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 A una solución en DMF (5 ml) de 8-(2-bromo-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-24, 30 mg, 0,07 mmol), se le añadieron piperazin-2-ona (44,9 mg, 0,35 mmol) y N,N-diisopropil-etil-amina (0,061 ml, 0,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por TLC preparativa (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 24 mg, 80 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) σ ppm; 12,71 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,15 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,19 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,70 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 1,8 (s, 6 H)

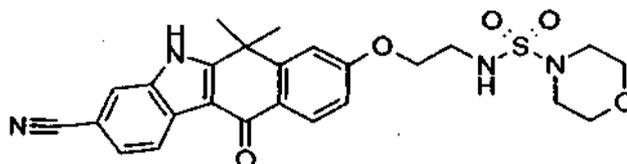
20 CLEM: m/z 429 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 min (condición de análisis S)

25 [Ejemplo 63] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-18

30 [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C1-2.

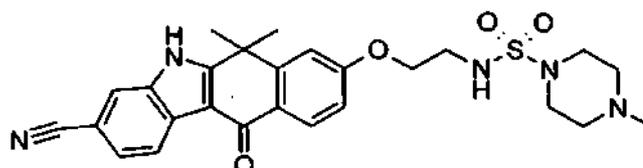
35 CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 64] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto A8-19

45 [2-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C1-4.

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,77 (6 H, s), 2,16 (3 H, s), 2,34 (4 H, m), 3,08 (4 H, m), 3,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t, 5,34 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,77 Hz, 2,99 Hz), 7,37 (1 H, s a, 1,91 Hz), 7,59 (2 H, m), 8,01 (1 H, s), 8,16

(1 H, d, 8,40 Hz), 8,32 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,7 (1 H, s).

CLEM: m/z 501 [M+H]⁺

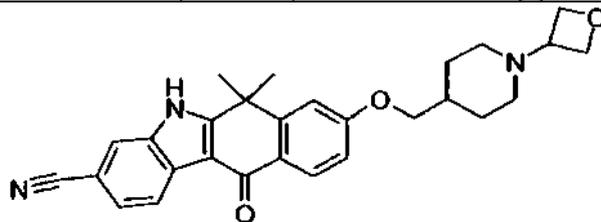
5 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 65] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-20

10

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 Se disolvieron sal del ácido clorhídrico de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-25, 30 mg, 0,075 mmol) y oxetan-3-ona (38 mg, 7 equiv.) en ácido acético (0,2 ml), THF (1 ml) y metanol (1 ml), se añadió cianoborohidruro sódico (33 mg, 7 equiv.) a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La solución de reacción se añadió con agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío y los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa (cloroformo:metanol amoniaco 2 N = 9: 1) para obtener el compuesto diana (15 mg).

20

CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

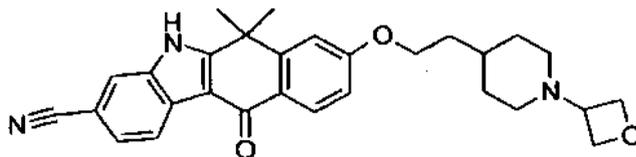
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis C)

25 [Ejemplo 66] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A8-21

30

6,6-Dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-etoxi]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-25, y Compuesto A8-20, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (15 mg).

CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

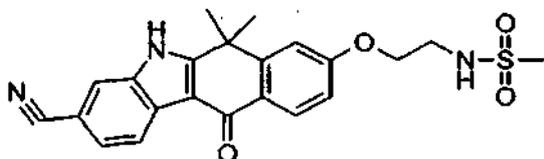
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis C)

40

[Ejemplo 67] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-1

45 N-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-metanosulfonamida



Se suspendió sal del ácido trifluoroacético de 8-(2-amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo [b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A8-2, 19 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se añadieron con diisopropiletamina (0,0157 ml, 2 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (0,0034 ml, 1 equiv.), y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con diclorometano.

Después de lavarse con salmuera saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se separaron por TLC preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %) para obtener el compuesto diana (5,5 mg, 29 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,47 (1H,d,J=8,2 Hz), 8,32 (1H,d,J=8,7 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,46 (2 H, m), 7,26 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 4,39-4,33 (2 H, m), 3,58-3,51 (2 H, m), 3,12 (3 H, s), 1,93 (6 H, s)

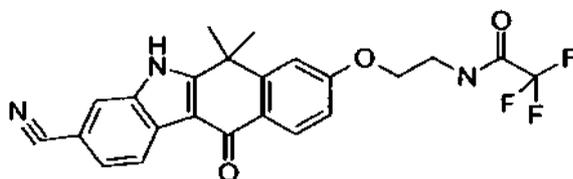
CLEM: m/z 424 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 68] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-2

N-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A9-1.

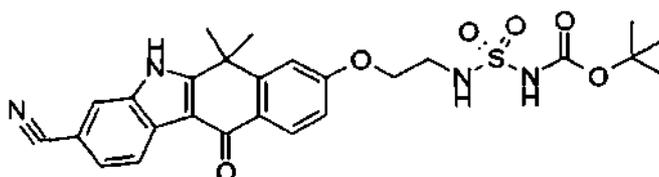
CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,45 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 69] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-3-1

8-{2-(*tert*-butiloxicarbonilaminosulfonil)amino-etoxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió sal del ácido trifluoroacético de 8-(2-amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo [b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A8-2, 20 mg, 0,044 mmol) en piridina (0,5 ml), se añadió N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (13,5 mg, 1 equiv.) y después se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con acetato de etilo. Después de lavarse con salmuera saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se separaron por TLC preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,1 mg, 68 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1H, s), 10,94 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, s a), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J = 7,9 Hz). 4,24-4,18 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,32 (9 H, s)

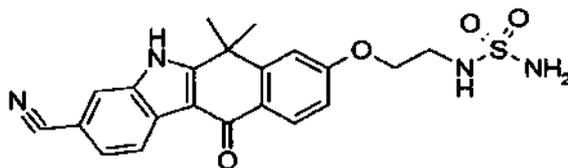
CLEM: m/z 525 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,48 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 70] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-3-2

5 8-[2-(Metilaminosulfonyl)amino-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-3-1.

CLEM: m/z 425 [M+H]⁺

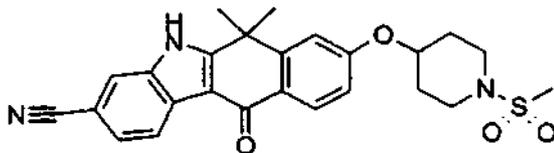
Tiempo de retención de HPLC: 2,95 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 71] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-4

20 8-(1-Metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y cloruro de metanosulfonylo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,81 (1H, s), 3,39-3,38 (2H, m), 3,19-3,13 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,11-2,04 (2H, m), 1,83-1,75 (8H, m).

30

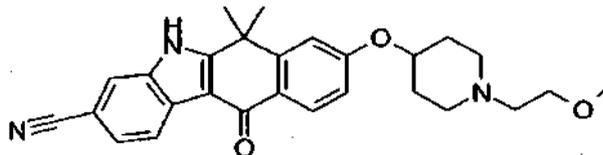
CLEM: m/z 464 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 72] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-5

40 8-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y 1-bromo-2-metoxi-etano.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,48-8,53 (1H, m), 8,32-8,38 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 4,43-4,51 (1H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,36 (3H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,35-2,47 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 1,78-1,95 (2H, m), 1,82 (6H, s).

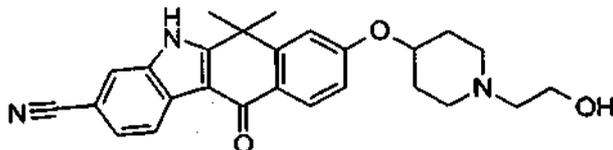
50 CLEM: m/z 444 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 73] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto A9-6-2

8-[1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-iloxil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano, seguido de tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

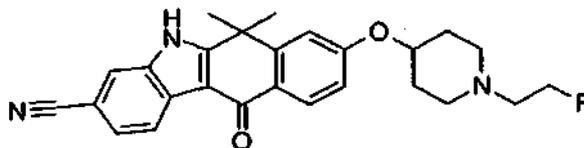
15 CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 74] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto A9-7

8-[1-(2-Fluoro-etil)piperidin-4-iloxil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y 2-fluoroetil éster ácido metanosulfónico.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,67 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 2,01 (2 H, m), 2,37 (2 H, t, 11,0 Hz), 2,61 (1 H, t, 4,20 Hz), 2,70 (1 H, t, 4,58), 2,78 (2 H, m), 4,46 (1 H, t, 4,58 Hz), 4,62 (2 H, t, 5,34 Hz), 7,10 (1 H, dd, 9,16 Hz, 2,29 Hz), 7,34 (1 H, s a, 1,53 Hz), 7,60 (1 H, dd, 8,40 Hz, 1,53 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, 8,39 Hz), 8,30 (1H, d, 8,39 Hz), 12,7 (1 H, s).

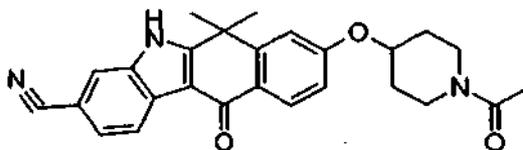
35 CLEM: m/z 432 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 75] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto A9-8

8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y cloruro de acetilo.

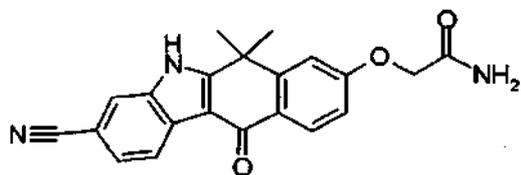
50 CLEM: m/z 428 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,91 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 76] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-9

5 2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetamida



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromo-acetamida.

CLEM: m/z 360 [M+H]⁺

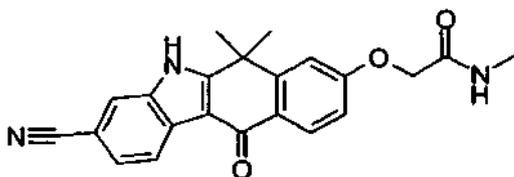
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 77] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-10

20 2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-metil-acetamida



25 Se disolvieron ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,0838 mmol), sal del ácido clorhídrico de metilamina (28,1 mg, 0,417 mmol), EDC (32 mg, 0,167 mmol) y HOBT (0,023 mg, 0,167 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió con diisopropiltilamina (0,145 ml, 0,833 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. Después de lavarse con salmuera saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se disolvieron en diclorometano, se añadió éter dietílico y se obtuvo el compuesto del título precipitado (sólido de color blanco, 19,7 mg, 63 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) σ ppm 12,73 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,17 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 8,13 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 4,64 (s, 2 H), 3,17 (d, 1 H, J = 5,4 Hz), 2,69 (d, 1 H, J = 4,5 Hz), 1,76 (s, 6 H)

35

CLEM: m/z 374 [M+H]⁺

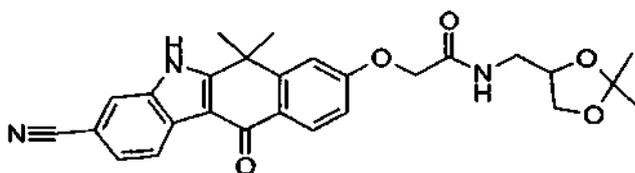
Tiempo de retención de HPLC: 2,43 min (condición de análisis U)

40

[Ejemplo 78] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-11

45 2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-imetil)-acetamida



50

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-7 y C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina.

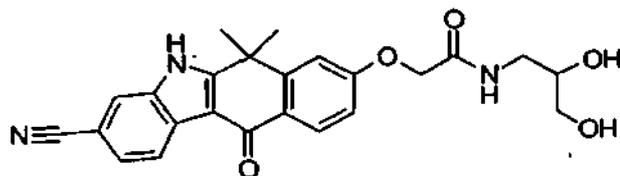
CLEM: m/z 474 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 79] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-12

2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-11.

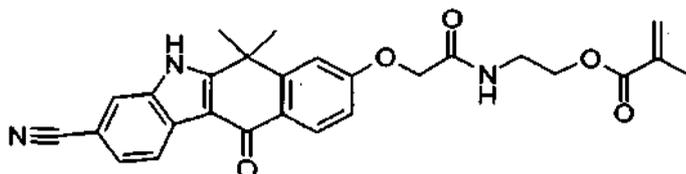
CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 80] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-13

2-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetilamino]-etil éster del ácido 2-metil-acrílico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-7 y 2-amino-etil éster del ácido 2-metil-acrílico.

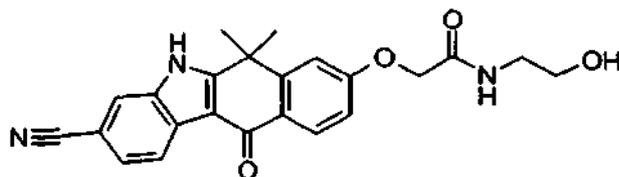
CLEM: m/z 472 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,30 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 81] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-14

2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



Se disolvió 2-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetilamino]-etil éster del ácido 2-metil-acrílico (Compuesto A9-13, 40 mg, 0,085 mmol) en un disolvente mezcla de metanol (2 ml) y agua (2 ml), se añadió hidróxido potásico (48 mg, 0,85 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 1 N, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos

resultantes se purificaron por amino gel de sílice para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 8,9 mg, 26 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) σ ppm 12,75 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,17-8,13 (m, 2 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz), 4,72 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 4,65 (s, 1H), 3,48 (dd, 2 H, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz), 3,26 (dd, 2 H, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz), 1,76 (s, 6 H)

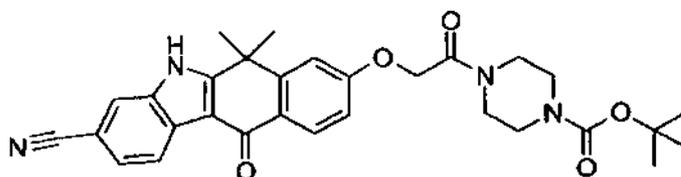
CLEM: m/z 404 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 82] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-15-1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico



Se disolvieron ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (31 mg, 2 equiv.) y HOBt (30 mg, 3 equiv.) en 0,5 ml de DMF, se añadió EDC (48 mg, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A partir de entonces, el disolvente se retiró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (20 mg).

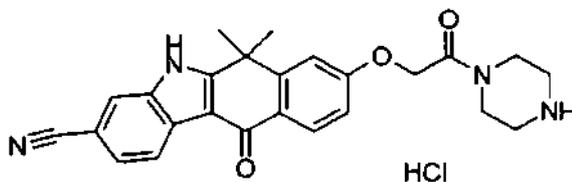
CLEM: m/z 527, 471,427[M-H]⁻

Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 83] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-15-2

Sal del ácido clorhídrico de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico (Compuesto A9-15-1,20 mg) se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico y dioxano (1 ml) y se agitó en un baño de agua a 10 °C durante 4 h. Se añadió agua a la solución de reacción y los precipitados resultantes se filtraron y se secaron para obtener el compuesto del título (15 mg, polvo de color blanco).

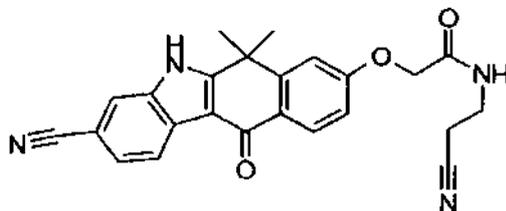
CLEM: m/z 429 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (Condición de análisis I)

[Ejemplo 84] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A9-16

5 2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-ciano-etil)-acetamida



10 Se disolvieron ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), 3-aminopropionitrilo (12 mg, 2 equiv.) y HOBt (30 mg, 3 equiv.) en 0,5 ml de DMF, se añadió EDC (48 mg, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A partir de entonces, el disolvente se retiró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (23 mg).

15 CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

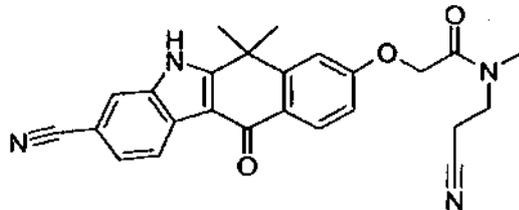
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 85] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto A9-17

2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida



25

30 Se disolvieron ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), N-metil-3-aminopropionitrilo (14 mg, 2 equiv.) y HOBt (30 mg, 3 equiv.) en 0,5 ml de DMF, se añadió EDC (48 mg, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A partir de entonces, el disolvente se retiró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (7 mg).

CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

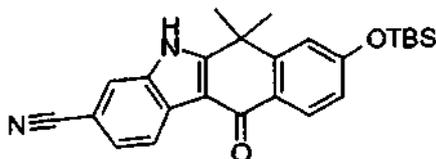
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,33 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 86] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A10

40

8-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 La solución en DMF de 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 100 mg, 0,331 mmol), imidazol (67,5 mg, 3 equiv.) y *tert*-butilclorodimetilsilano (92,4 mg, 1,5 equiv.) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de

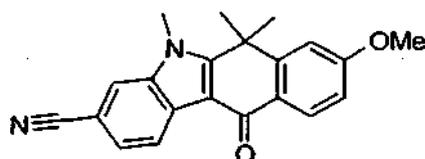
hidrogenocarbonato sódico seguida de la extracción con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 170 mg, 100 %).

CLEM: m/z 417 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 87] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A10-1

8-Metoxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en THF de trifetilfosfina (260 mg, 3 equiv.), se le añadió diisopropil éster del ácido azodicarboxílico (0,195 ml, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A partir de entonces, se añadieron 8-(*tert*-butildimetilsilanilo)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A10, 138 mg, 0,331 mmol) y metanol (1 ml) y se agitó durante una noche. La solución de reacción se purificó por HPLC para obtener el compuesto diana (44,8 mg, 41 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,33 (1 H, s), 8,14 (1H,d,J=8,7 Hz), 7,66 (1H,dd,J=8,2, 1,1 Hz), 7,39 (1H,d,J=2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 4,17 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 1,88 (6 H, s).

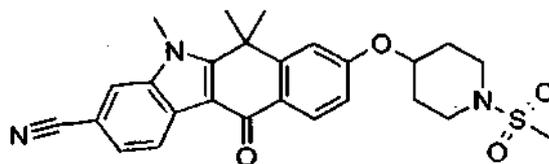
CLEM: m/z 331 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 88] (Ejemplo de referencia)

Compuesto A10-2

8-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-4.

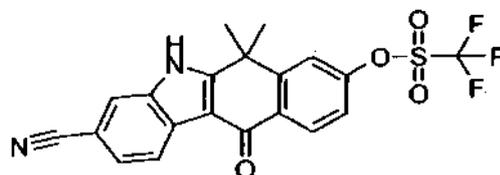
CLEM: m/z 478 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 89] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B1

3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 550 mg, 0,189 mmol) en piridina (18 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,758 ml, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco, 641 mg, 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1 H, s a), 8,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1 H, dd, J = 8,1,0,7 Hz), 8,11 (1H,d,J=2,3 Hz), 8,04 (1H,dd,J=1,5,0,7 Hz), 7,65-7,60 (2 H, m). 1,76 (6 H, s)

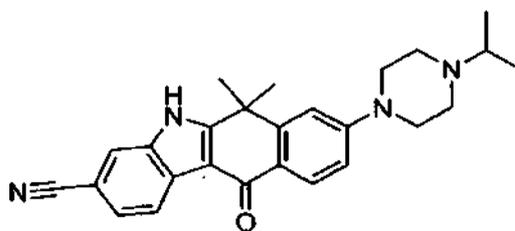
CLEM: m/z 435 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 90]

Compuesto B2-1

8-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 40 mg, 0,0921 mmol) en NMP (1 ml) y se añadió 1-isopropilpiperazina (236 mg, 20 equiv.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la purificación se realizó por HPLC para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco, 12,8 mg, 34 %).

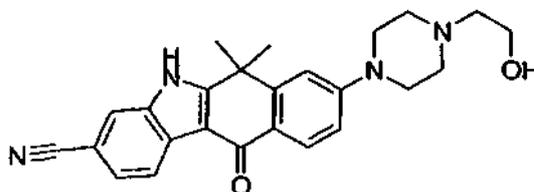
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,03 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 9,1 Hz), 3,40-3,37 (4 H, m), 2,73-2,65 (1 H, m), 2,61-2,58 (4 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, 6,6 Hz)

CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

[Ejemplo 91] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-2

8-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y N-(2-hidroxietil)piperazina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,03 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 8,7 Hz), 4,50-4,46 (1 H, m a), 3,59-3,53 (2 H, m), 3,39-3,35 (4 H, m), 2,59-2,56 (4 H, m), 2,45 (2 H, t, 6,1 Hz), 1,76 (6H,s)

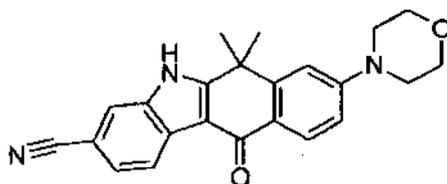
CLEM: m/z 415 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 92] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-3

5 6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y morfolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,62 (1 H, s a), 8,29 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,04 (1 H, d, 9,0 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,2 Hz), 7,22 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 9,0 Hz), 3,77-3,75 (4 H, m), 3,35-3,30 (4 H, m), 1,74 (6 H, s)

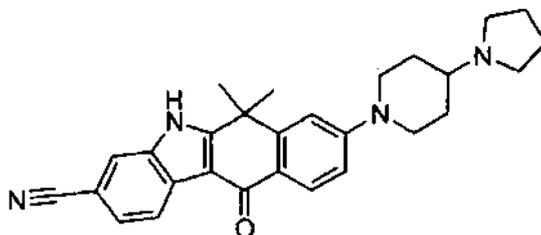
15 CLEM: m/z 372 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 93]

20 Compuesto B2-4

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

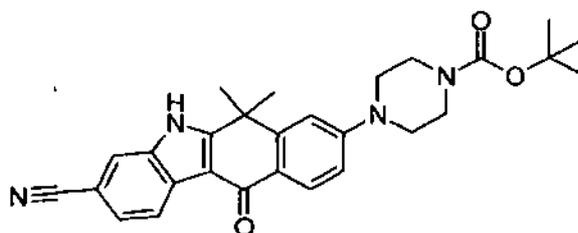
30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,01 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,20 (1 H, s), 3,94-3,90 (2 H, m), 3,30-3,28 (4 H, m), 2,95 (2 H, t, 11,8 Hz), 2,24-2,20 (1 H, m), 1,95-1,91 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,70-1,66 (4 H, m), 1,54-1,52 (2 H, m)

35 CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

[Ejemplo 94] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-5-1

40 Éster *tert*-butilico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

CLEM: m/z 471 [M+H]⁺

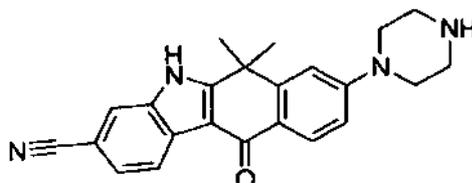
5

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 95] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto B2-5-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-1.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,03 (1 H, d, 9,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,59 (1 H, dd, 8,2, 1,5 Hz), 7,20 (1 H, d, 2,4 Hz), 7,04 (1 H, dd, 8,8, 2,1 Hz), 3,32-3,30 (4 H, m), 2,88-2,87 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

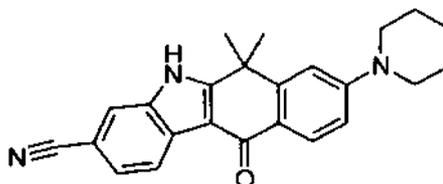
CLEM: m/z 371 [M+H]⁺

[Ejemplo 96] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto B2-6

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y piperidina.

35 CLEM: m/z 370 [M+H]⁺

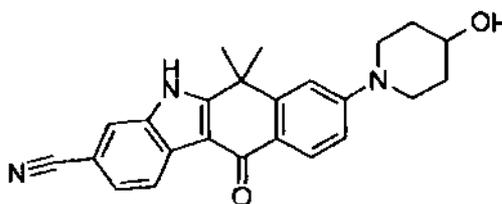
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 97] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto B2-7-1

8-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y piperidin-4-ol.

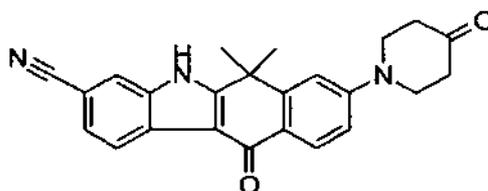
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,01 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 7,7 Hz), 7,19 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 10,6 Hz), 4,76-4,71 (1 H, m a), 3,81-3,75 (3 H, m), 3,08 (2 H, t, 10,2 Hz), 1,86-1,82 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,49-1,42 (2H,m)

CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

[Ejemplo 98] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-oxo-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-7-1, 210 mg, 0,545 mmol), en el disolvente mezcla de DCM (2 ml) y DMF (0,6 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoiidoxol-3(1H)-ona (300 mg, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción, se le añadieron 0,25 mol/l de una solución acuosa de tiosulfato sódico, una solución saturada de bicarbonato sódico y CPME seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se filtró y el filtrado se sometió a separación líquida. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco amarillento, 109 mg, 52 %).

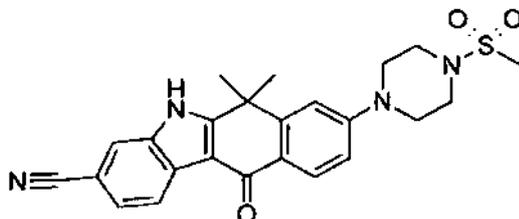
CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 99] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-8

8-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 1-metanosulfonilpiperazina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,66 (1 H, s a), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H,d,J=8,7 Hz), 7,99 (1H, s), 7,59 (1H,d,J=8,2 Hz), 7,30 (1H,d,J=1,8 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 3,53 (4 H, t, J = 4,8 Hz), 3,27 (4 H, t, J = 4,8 Hz), 2,94 (3 H, s), 1,77 (6 H, s).

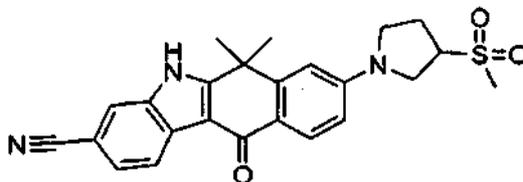
CLEM: m/z 449 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 100] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-9

5 8-(3-Metanosulfonil-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 3-metanosulfonilpiperidina.

CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

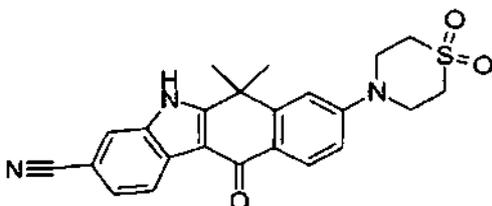
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 101] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-10

20 8-(1,1-Dioxotiomorfolino)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 Se disolvió 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 30 mg, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadieron 1,1-dióxido de tiomorfolina (19 mg, 2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (6,3 mg, 0,1 equiv.), BINAP (8,6 mg, 0,2 equiv.) y K₃PO₄ (29 mg, 2 equiv.), y se agitó a 100 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco, 2,1 mg, 7 %).

30

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J=8,6 Hz), 8,07 (1 H, d, J=8,9 Hz), 8,00 (1H, s), 7,55 (1H,dd,J=8,5,1,7 Hz), 7,34 (1H,d,J=2,0 Hz), 7,15 (1 H, dd, J = 9,1,2,7 Hz), 4,01 (4 H, s), 3,16 (4 H, s), 1,77 (6 H, s).

35 CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

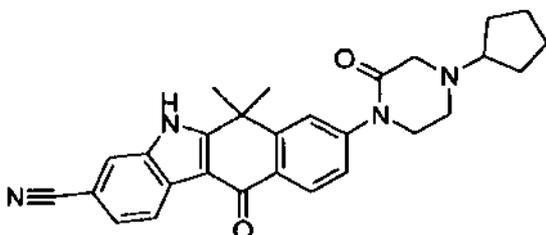
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 102] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto B2-11

8-(4-Ciclopentil-2-oxo-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

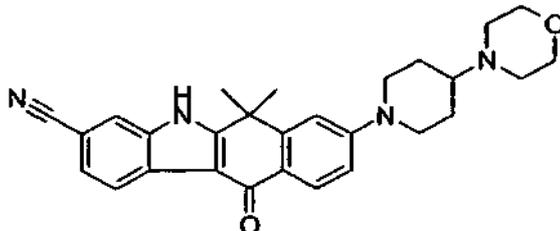
En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 4-ciclopentilpiperazin-2-ona.

CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)
[Ejemplo 103] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-12

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 4-piperidin-4-il morfolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 7,98-8,02 (1 H, m), 7,95-7,97 (1 H, m), 7,53-7,58 (1 H, m), 7,17-7,21 (1 H, m), 6,99-7,05 (1 H, m), 3,97-4,05 (2 H, m), 3,53-3,59 (4 H, m), 2,80-2,90 (2 H, m), 2,43-2,51 (4 H, m), 2,31-2,40 (1 H, m), 1,83-1,92 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,39-1,52 (2 H, m)

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 104] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-13

8-(4,4-Difluoro-1,4'-bipiperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-7-2 y sal del ácido clorhídrico de 4,4-difluoropiperidina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,59 (1 H, s), 8,25-8,32 (1 H, m), 7,97-8,02 (1 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,52-7,59 (1 H, m), 7,16-7,21 (1 H, m), 6,99-7,05 (1 H, m), 4,00-4,09 (2 H, m), 3,55-3,62 (2 H, m), 2,79-2,90 (2 H, m), 2,55-2,67 (4 H, m), 1,78-1,98 (5 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,44-1,58 (2 H, m)

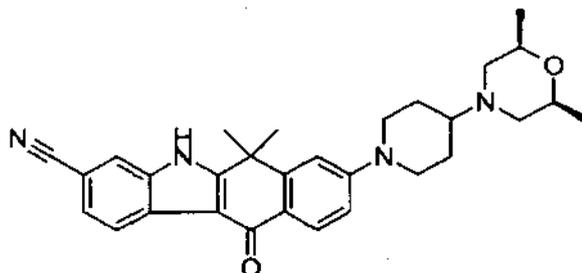
CLEM: m/z 489 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 105] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-14

5 8-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-yl]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-7-2 y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,60 (1 H, s), 8,25-8,31 (1 H, m), 7,97-8,02 (1 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,51-7,58 (1 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,99-7,05 (1 H, m), 3,96-4,06 (2 H, m), 3,45-3,55 (2 H, m), 2,80-2,91 (2 H, m), 2,72-2,79 (2 H, m), 2,29-2,41 (1 H, m), 1,70-1,90 (10 H, m), 1,40-1,53 (2 H, m), 1,03 (6 H, d, 6,3 Hz)

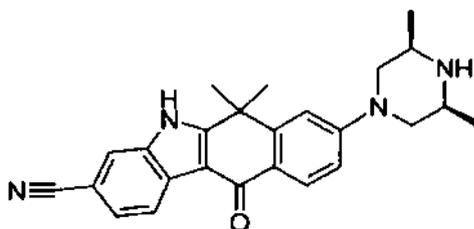
CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 106] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-15

25 8-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 2,6-dimetilpiperazina.

CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

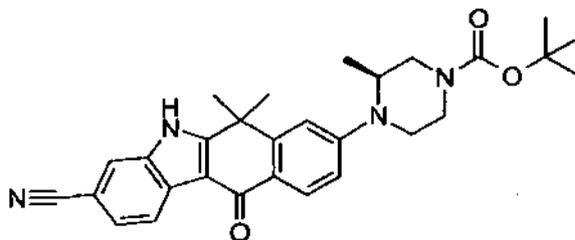
Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis U)

35

[Ejemplo 107] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-16-1

- 5 Éster *tert*-butílico del ácido (S)-4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-metilpiperazin-1-carboxílico.

CLEM: m/z 485 [M+H]⁺

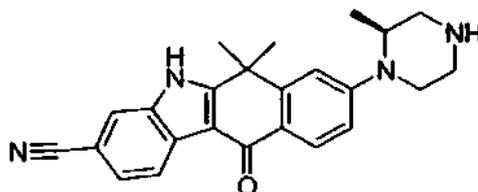
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 108] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-16-2

- 20 6,6-Dimetil-8-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 2-16-1.

CLEM: m/z 385 [M+H]⁺

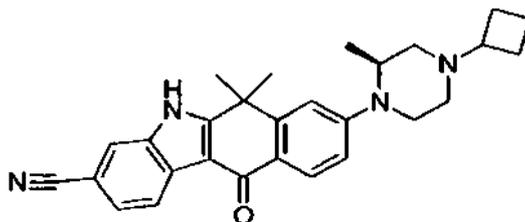
Tiempo de retención de HPLC: 2,43 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 109] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-16-3

- 35 8-((S)-4-Ciclobutil-2-metil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-16-2 y ciclobutanona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,31 (1 H, d, 8 Hz), 8,03 (1 H, d, 12 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 12 Hz), 7,13 (1 H, s), 6,98 (1 H, d, 8 Hz), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,70 (1 H, d, 12 Hz), 3,02 (1 H, ddd, 12, 12,4 Hz), 2,87 (1 H, d, 8 Hz), 2,74-2,67 (2 H, m), 2,08-1,99 (2 H, m), 1,92-1,64 (10 H, m), 1,70-1,62 (2 H, m), 1,12 (3 H, d, 8 Hz)

45

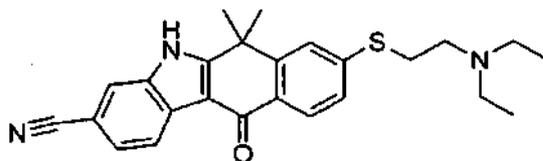
CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,59 min (condición de análisis W)

5 [Ejemplo 110] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-17

10 8-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 Se disolvió 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 25 mg, 0,057 mmol) en dimetoxietano (0,5 ml), se añadieron sal del ácido clorhídrico de 2-dietilaminoetanol (19,6 mg, 2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (2,6 mg, 0,05 equiv.), Xantphos (3,3 mg, 0,1 equiv.) y DIPEA (0,06 mg, 6 equiv.) y la mezcla se agitó a 160 °C durante 30 min. La solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto diana (producto amorfo de color blanco, 22,4 mg, 93 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,60 (1 H, s), 8,53-8,48 (1 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,53-7,50 (2 H, m), 7,38-7,35 (1 H, m), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,81-2,75 (2 H, m), 2,65-2,57 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,08-1,04 (6 H, m)

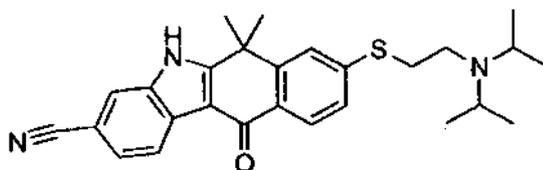
25 CLEM: m/z 418 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 111] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto B2-18

8-(2-Diisopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y sal del ácido clorhídrico de 2-diisopropilaminoetanol.

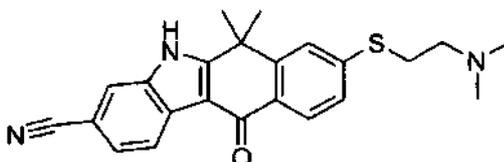
40 CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 112] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto B2-19

8-(2-Dimetilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y sal del ácido clorhídrico de 2-dimetilaminoetanol.

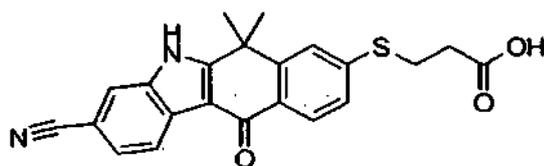
CLEM: m/z 390 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 113] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto B2-20

Ácido 3-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilsulfanil)-propiónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y ácido 3-mercaptopropiónico.

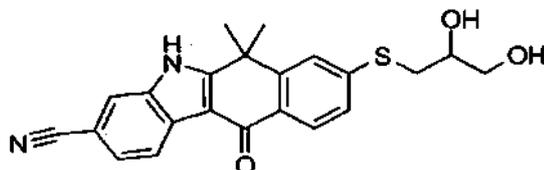
CLEM: m/z 391 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 114] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-21

25 8-(2,3-Dihidroxi-propilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 3-mercaptopropano-1,2-diol.

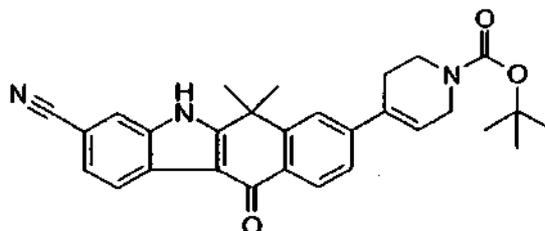
CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 115] (ejemplo de referencia)

Compuesto B2-22-1

40 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



45 A 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 7,80 g, 18,0 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,11 g, 19,8 mmol, 1,1 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (630 mg,

0,898 mmol, 0,05 equiv.) y carbonato sódico (5,71 g, 53,9 mmol, 3,0 equiv.), se les añadieron DME (125 ml) y agua (25 ml). La mezcla se sometió a presión reducida en un tratamiento de ultrasonidos, seguido de enjuague con gas nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces y después se desgasificó. Después de la agitación adicional a 80 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (250 ml) y se agitó adicionalmente durante 30 min. Los precipitados se filtraron y se lavaron con agua (50 ml). Se lavaron adicionalmente con CH₃CN (50 ml) para obtener el compuesto diana como un producto en bruto (polvo de color gris, 7,54 g, 90 %).

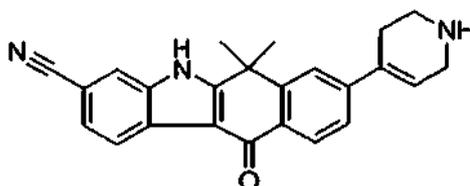
CLEM: m/z 468 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 116] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-22-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-22-1.

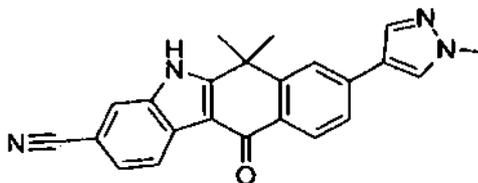
CLEM: m/z 368 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,47 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 117] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-23

6,6-Dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

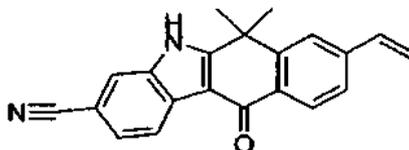
CLEM: m/z 367 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 118] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-24

6,6-Dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 1,00 g, 2,302 mmol) con n-propanol (20 ml), viniltrifluoroborato potásico (854 mg, 3,0 equiv.), dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)paladio (217 mg, 0,1 equiv.) y trietilamina (1,11 ml, 3,0 equiv.) en orden y el resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción. Los precipitados resultantes se filtraron y se lavaron con agua destilada, y los residuos se secaron para obtener el compuesto del título (666 mg, 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,90 (1H, s), 8,55 (1H,d,J=7,9 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,58-7,61 (3 H, m), 6,85 (1 H, dd, J = 17,7, 11,0 Hz), 5,95 (1H,d,J=17,1 Hz), 5,46 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 1,84 (6 H, s)

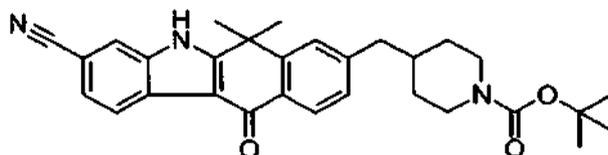
CLEM: m/z 313 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 119] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-25-1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico (409 mg, 2,07 mmol, 1,2 equiv.) en THF (2 ml), se añadió 9-BBN (solución 0,5 M en THF, 4,83 ml, 2,42 mmol, 1,4 equiv.) en atmósfera de nitrógeno y después se agitó a 60 °C durante 1 h. A partir de entonces, se añadió adicionalmente 9-BBN (solución 0,5 M en THF, 5,52 ml, 2,77 mmol, 1,6 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió fluoruro de cesio (1,31 g, 8,60 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

A la solución obtenida a partir del anterior, se añadió una suspensión en DMF (18 ml) que comprende 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 750 mg, 1,73 mmol) y dicloro-((bisdifenilfosfino)ferrocenil)paladio (70,5 mg, 0,0863 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (polvo de color amarillo, 763 mg, 91 %).

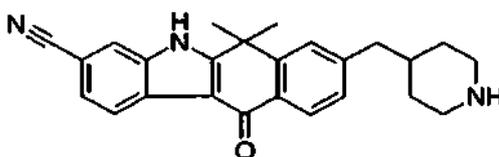
CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,97 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 120] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-25-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il metil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-25-1.

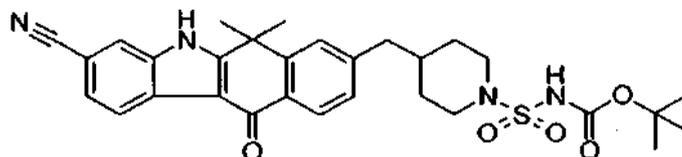
CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 121] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-26-1

- 5 Ácido *tert*-butil 4-((3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)metil)piperidin-1-il) sulfonil-carbámico



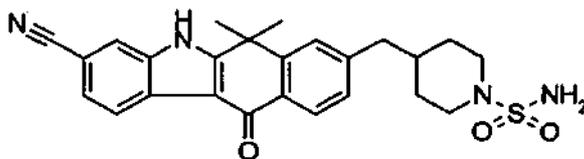
- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-25-2 y N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioliden)-1,4-dihidropiridin-1-il]sulfonil]azanida (n.º CAS 872496-91-8).
CLEM: m/z 563 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 2,63 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 122] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-26-2

- 20 Amida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)metil)-piperidin-1-sulfónico



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-26-1.

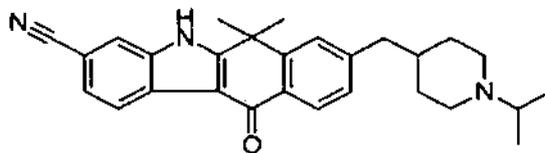
CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 123] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-27

- 35 8-(1-Isopropil-piperidin-4-il metil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-25-2 y acetona.

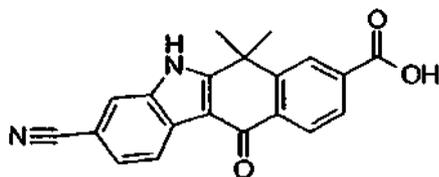
- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,12 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 9,1 Hz), 7,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 2,75 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,65 (3 H, c, 6,5 Hz), 2,04 (2 H, t, 11,0 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,60-1,57 (3 H, m), 1,22 (2 H, t, 11,6 Hz), 0,94 (6 H, d, 6,7 Hz)

CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

[Ejemplo 124] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B2-28

5 Ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



10 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en dimetil formamida (3 ml) que comprende 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto B1, 150 mg, 0,345 mmol), se le añadieron monohidrato de formiato de litio (90 mg, 5,0 equiv.), 4,5-bis (difenílfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (20 mg, 0,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,1 equiv.), cloruro de litio (88 mg, 6,0 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (241 ml, 4,0 equiv.) y anhídrido acético (131 ml, 4,0 equiv.), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó en orden con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (88 mg, 76 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,17 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 1,80 (6 H, s)

CLEM: m/z 331 [M+H]⁺

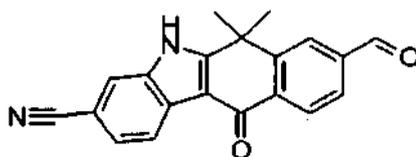
25 Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 125] (ejemplo de referencia)

Compuesto B2-29

30

8-Formil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 A la suspensión en THF (24 ml) y agua destilada (6 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-24, 600 mg, 1,920 mmol), se le añadieron una solución en t-butanol de tetraóxido de osmio (192 ml, 0,1 equiv.) y meta peryodato sódico (821 mg, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico (0,3 M) a la solución, que después se extrajo con un acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido etilendiamina tetraacético disódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (470 mg, 77 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,95 (1 H, s), 10,20 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 1,85 (6 H, s)

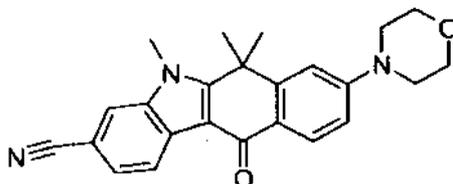
CLEM: m/z 315 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 126] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-1

5 5,6,6-Trimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-3.

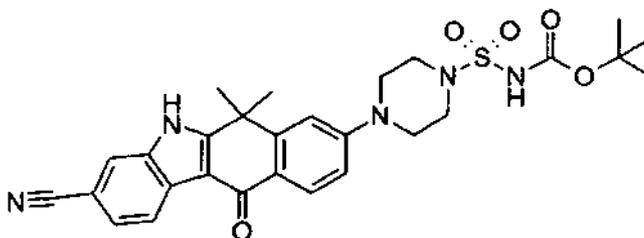
CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis U)

15 [Ejemplo 127] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-2-1

20 Ácido *terc*-butil 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperazin-1-ilsulfonilcarbámico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-2 y N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (n.º CAS 872496-91-8).

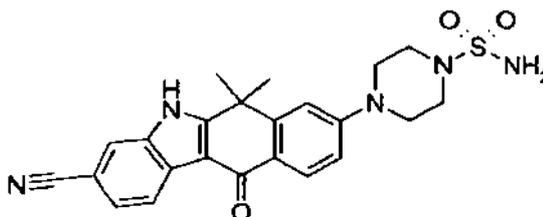
CLEM: m/z 550 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 128] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-2-2

35 Amida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-2-1.

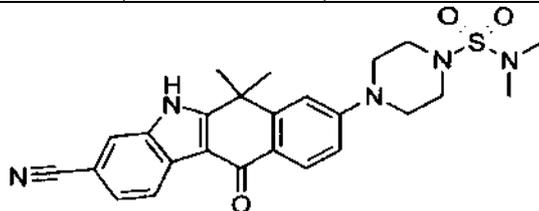
CLEM: m/z 450 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 129] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-3

5 Dimetilamida del ácido 4-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-2 y cloruro de dimetilsulfamoilo.

10

CLEM: m/z 478 [M+H]⁺

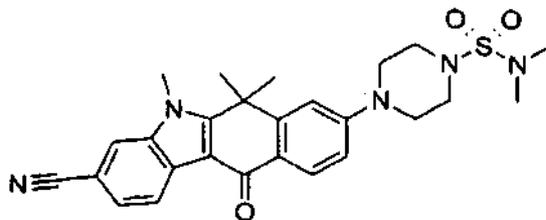
Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis S)

15 [Ejemplo 130] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-4

20 Dimetilamida del ácido 4-(3-ciano-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico

20



A la suspensión en DMF de amida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico (Compuesto B3-2-2, 20 mg, 0,04 mmol) e hidruro sódico (21,4 mg, 12 equiv.), se le añadió yodometano (28 ml, 10 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, seguida de filtración para obtener el compuesto diana (25,8 mg, 100 %).

25

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,43 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J=8,9 Hz), 7,64 (1H,dd,J=8,1,1,3 Hz), 7,30 (1H,d,J=2,0 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 4,16 (3 H, s), 3,43-3,53 (4 H, t, J = 4,7 Hz), 3,26-3,41 (4H, s), 2,82 (6 H, s), 1,87 (6 H, s).

30

CLEM: m/z 492 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,69 min (condición de análisis S)

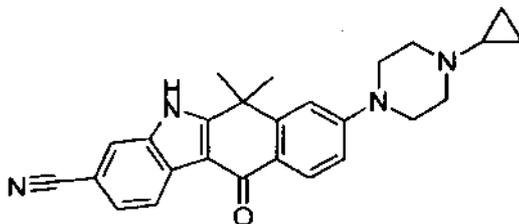
35

[Ejemplo 131] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-5

40 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

40



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto F5-36.

45

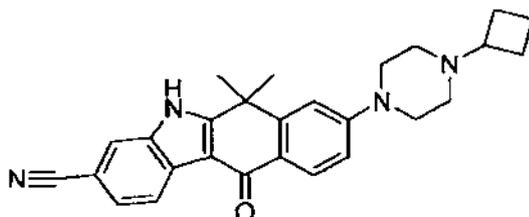
CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 132] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-6

10 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-2 y ciclobutanona.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1H,d,J=8,2 Hz), 8,01 (1H,d,J= 8,8 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 2,71-2,75 (1 H, m), 2,37-2,39 (4 H, m), 1,98-2,00 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,63-1,68 (2 H, m).

20 CLEM: m/z 425 [M+H]⁺

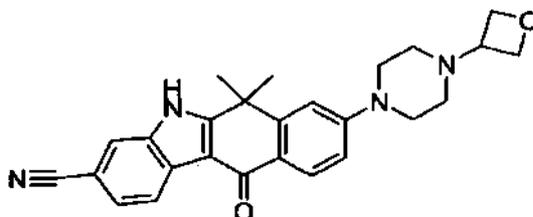
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 133] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto B3-7

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-2 y 3-oxetanona.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, dd, J = 8,2, 0,59 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 0,59 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,04 (1 H, dd, J = 8,8,2,2 Hz), 4,56-4,59 (2 H, m), 4,47-4,50 (2 H, m), 3,43-3,48 (1 H, m), 3,39-3,42 (4 H, m), 2,40-2,42 (4 H, m), 1,74 (6 H, s)

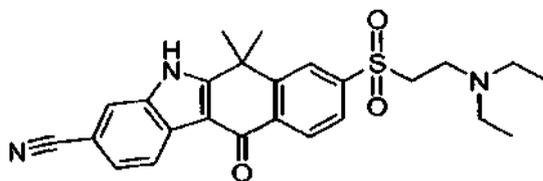
40 CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 134] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-8

5 8-(2-Dietilamino-etanosulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Se disolvió 8-(2-dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-17, 16,8 mg, 0,0402 mmol) en metanol (1,5 ml), se añadió oxona (54,3 mg, 2,2 equiv.) que se había disuelto en agua (0,5 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 5,8 mg, 32 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,29 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 3,33 (2H,t,J=7,4 Hz), 2,95 (2H,t,J=7,4 Hz), 2,41 (4 H, c, J = 7,2 Hz), 1,86 (6 H, s), 0,89 (4 H, t, J = 7,1 Hz)

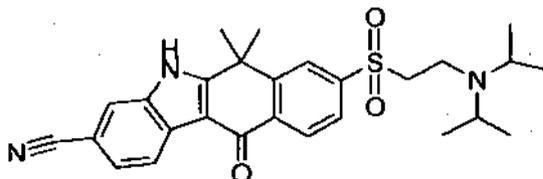
20 CLEM: m/z 450 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

25 [Ejemplo 135] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-9

30 8-(2-Diisopropilamino-etanosulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-18.

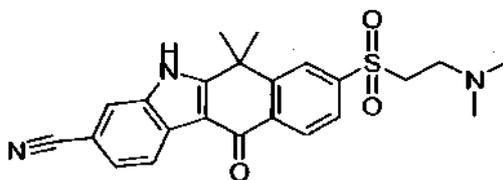
CLEM: m/z 478 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

40 [Ejemplo 136] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-10

45 8-(2-Dimetilamino-etanosulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-19.

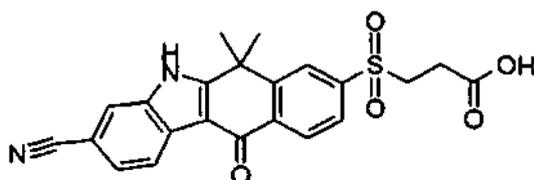
CLEM: m/z 422 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

5 [Ejemplo 137] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-11

10 Ácido 3-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-sulfonil)-propiónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-20.

15

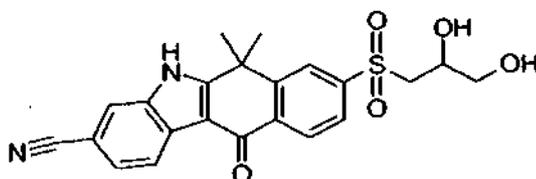
CLEM: m/z 423 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 138] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-12

25 8-(2,3-Dihidroxi-propano-1-sulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-21.

30

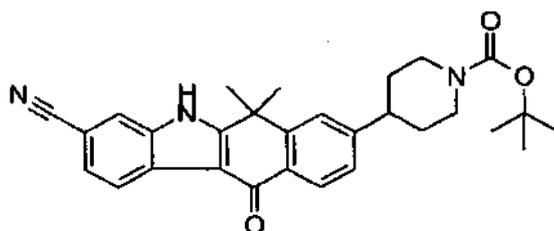
CLEM: m/z 425 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 139] (ejemplo de referencia)

Compuesto B3-13-1

40 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-carboxílico



45 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Compuesto B2-22-1, 16,2 g, 34,6 mmol) en THF (800 ml) y metanol (230 ml), se añadió Pd al 10 % en peso/C (3,2 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 19 h. El sólido se filtró a través de Celite, eluyendo con un disolvente mezcla (400 ml; THF/metanol = 4/1) y se concentró a presión reducida. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (400 ml), y después se lavaron con una solución acuosa al 1 % de N-acetilcisteína, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre

sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto (polvo de color blanco, 14,0 g, 86 %).

CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

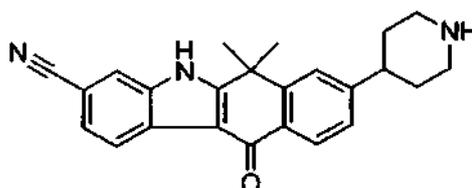
5

Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 140] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto B3-13-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-1.

CLEM: m/z 370 [M+H]⁺

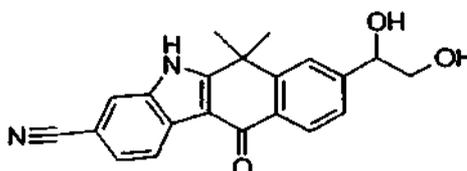
20

Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 141] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto B3-14

8-(1,2-Dihidroxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

A la solución en THF (1 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-24, 20 mg, 0,064 mmol), se le añadieron una solución en t-butanol de tetraóxido de osmio (19 ml, 0,3 equiv.) y una solución acuosa al 50 % de N-metilmorfolina-N-óxido (30 ml, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido etilendiamina tetraacético disódico, seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (21 mg, 63 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,41 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 4,85 (1 H, dd, J = 7,0, 4,6 Hz), 3,73 (1 H, dd, J = 11,3, 4,6 Hz), 3,68 (1 H, dd, J = 11,3, 7,0 Hz), 1,83 (6 H, s)

40

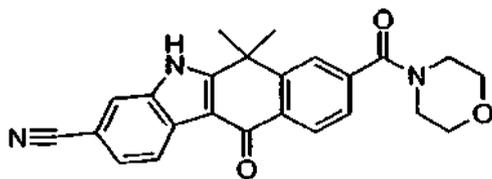
CLEM: m/z 347 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 142] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-15

5 6,6-Dimetil-8-(morfolina-4-carbonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 A la solución en tetrahidrofurano (1 ml) de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (Compuesto B2-28, 15 mg, 0,045 mmol), se le añadieron morfolina (6 ml, 15 equiv.), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-aza-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilmetanuronio (HATU) (26 mg, 1,5 equiv.) y N,N-diisopropiletil- amina (24 ml, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se filtró para retirar los materiales insolubles y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (11 mg, 55 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,85 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 3,52-3,77 (6 H, m), 3,30-3,42 (2 H, m), 1,79 (6 H, s)

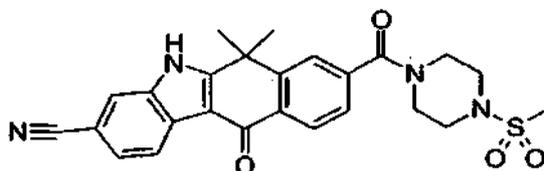
20 CLEM: m/z 400 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 143] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto B3-16

8-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 1-metanosulfonilpiperazina.

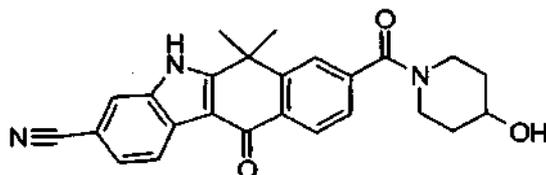
35 CLEM: m/z 477 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 144] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto B3-17

8-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y piperidin-4-ol.

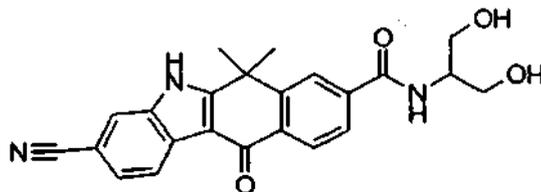
50 CLEM: m/z 414 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 145] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto B3-18

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 2-aminopropano-1,3-diol.

15 CLEM: m/z 404 [M+H]⁺

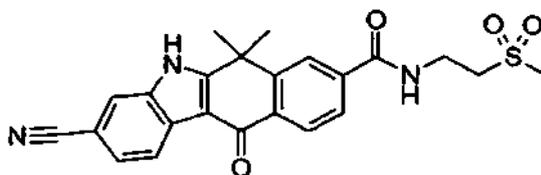
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 146] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto B3-19

(2-Metanosulfonyl-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 2-metanosulfoniletilamina.

30 CLEM: m/z 436 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis W)

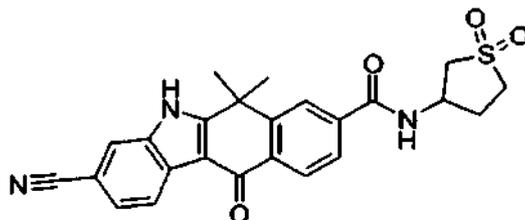
[Ejemplo 147] (Ejemplo de referencia)

35

Compuesto B3-20

(1,1-Dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico

40



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y (1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il)amina

45

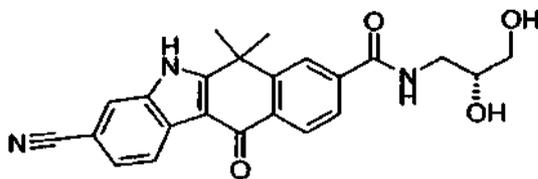
CLEM: m/z 448 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 148] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-21

5 ((R)-2,3-Dihidroxi-propil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y (R)-(+)-3-amino-1,2-propanodiol.

CLEM: m/z 404 [M+H]⁺

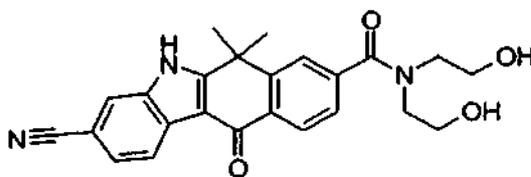
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 149] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-22

20 bis-(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y N,N-dietanolamina.

CLEM: m/z 418 [M+H]⁺

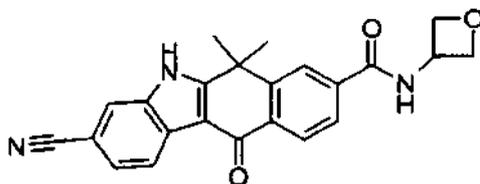
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 150] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-23

35 Oxetan-3-il amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y oxetan-3-il amina.

CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

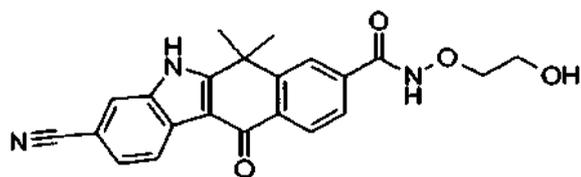
Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 151] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-24

5 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 2-aminooxi-etanol.

CLEM: m/z 390 [M+H]⁺

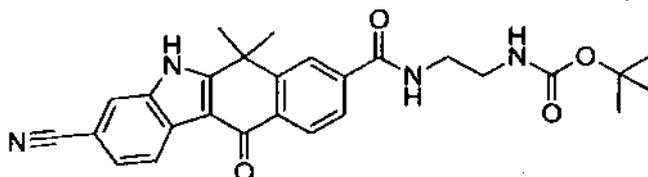
Tiempo de retención de HPLC: 1,54 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 152] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-25-1

20 Éster *terc*-butílico del ácido 2-[(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-amino]-etil-carbámico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico.

CLEM: m/z 473 [M+H]⁺

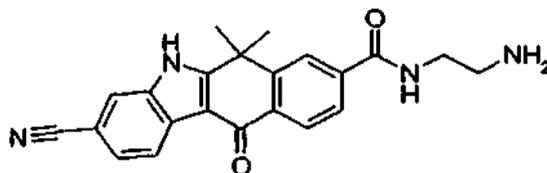
Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 153] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-25-2

35 (2-Amino-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-25-1.

CLEM: m/z 373 [M+H]⁺

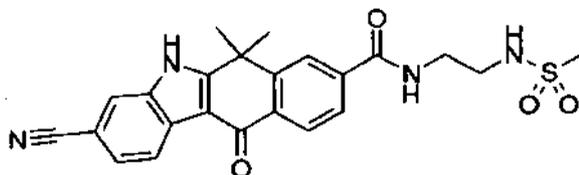
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 154] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-25-3

5 (2-metanosulfonilamino-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-25-2.

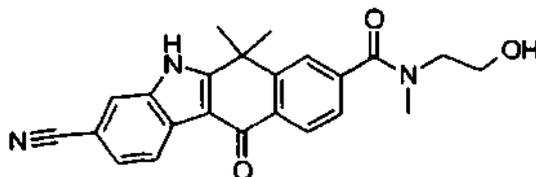
CLEM: m/z 451 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,62 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 155] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-26

20 (2-Hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 2-metilamino-etanol.

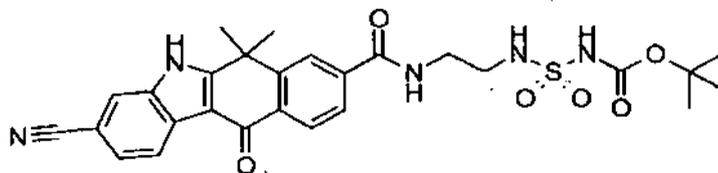
CLEM: m/z 388 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 156] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-27-1

35 Ácido *tert*-butil N-(2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxamida)etil)sulfamoil-carbámico



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-25-2 y N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (n.º CAS 872496-91-8).

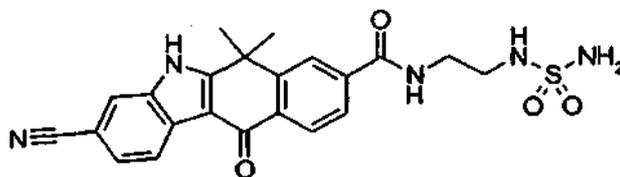
45 CLEM: m/z 552 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 157] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-27-2

5 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-N-(2-(sulfamoilamino)etil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxamida



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-27-1.

CLEM: m/z 452 [M+H]⁺

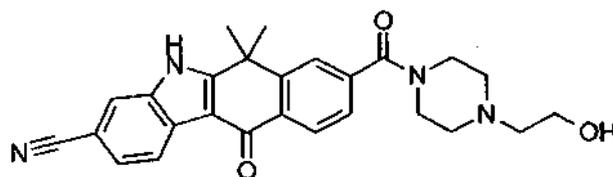
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 158] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-28

20 8-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 2-piperazin-1-il etanol.

CLEM: m/z 443 [M+H]⁺

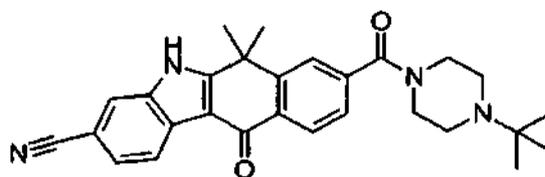
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 159] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-29

35 8-(4-*terc*-butil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 1-*terc*-butilpiperazina.

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

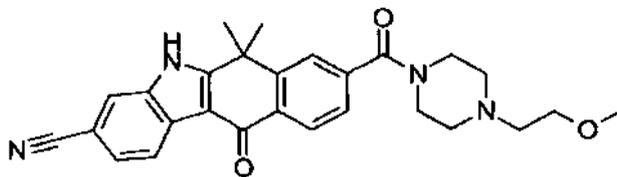
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 160] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-30

5 8-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y 1-(2-metoxietil)piperazina.

CLEM: m/z 457 [M+H]⁺

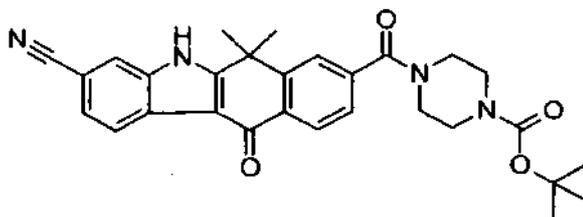
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 161] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-31-1

20 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-piperazin-1-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-28 y éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

CLEM: m/z 499 [M+H]⁺

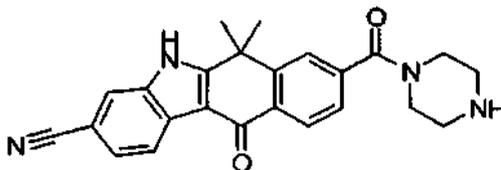
30 Tiempo de retención de HPLC: 2,63 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 162] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-31-2

35

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperazin-1-carbonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-31-1.

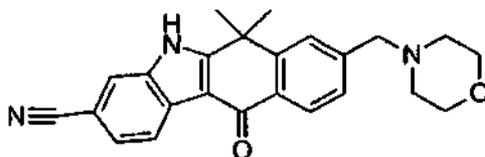
CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,78 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 163] (ejemplo de referencia)

Compuesto B3-32

5 6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il metil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 A la solución en THF (1 ml) del Compuesto B2-29 (30 mg, 0,095 mmol), se le añadieron morfolina (6 ml, 1,5 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (81 mg, 2,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se filtró para retirar los materiales insolubles y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (19 mg, 50 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,41 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,27 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,87 (1 s), 7,81 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,49 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,71 (4 H, t, 4,6 Hz), 3,68 (2 H, s), 2,51 (4 H, t, 4,6 Hz), 1,82 (6 H, s)

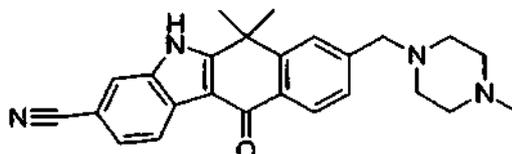
CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 164] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-33

25 6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il metil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-29 y 1-metilpiperazina.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, 7,9 Hz), 8,26 (1H, d, 7,9 Hz), 7,88 (1 s), 7,81 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,48 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,70 (2 H, s), 2,42-2,78 (8 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,82 (6 H, s)

CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

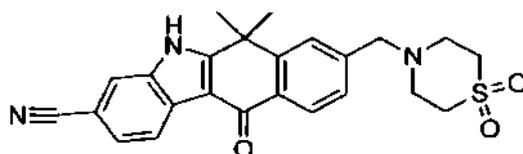
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 165] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto B3-34

8-[4-(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-29 y 1,1-dióxido de tiomorfolina.

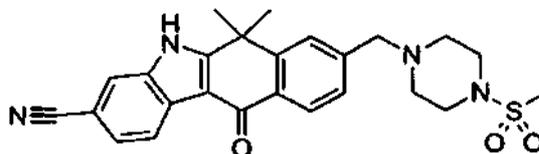
50 CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 166] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-35

5 8-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il metil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-29 y 1-metanosulfonilpiperazina.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,41 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,28 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,87 (1 s), 7,80 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,50 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,73 (2 H, s), 3,24-3,28 (4 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,59-2,65 (4 H, m), 1,82 (6 H, s)

15 CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

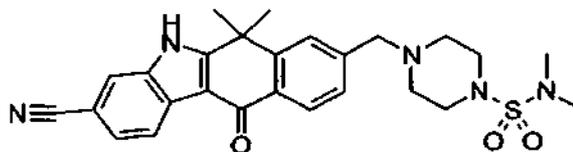
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 167] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto B3-36

Dimetilamida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilmetil)-piperazin-1-sulfónico



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-29 y dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, 7,9 Hz), 8,00 (1 s), 7,77 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,46 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,67 (2 H, s), 3,18-3,23 (4 H, m), 2,76 (6 H, s), 2,45-2,50 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

CLEM: m/z 492 [M+H]⁺

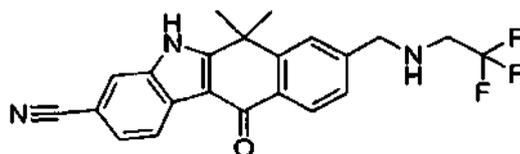
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 168] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-37

40

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-29 y 2,2,2-trifluoroetilamina.

CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

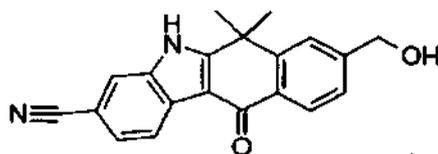
50 Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 169] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B3-38

5

8-Hidroximetil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 El subproducto obtenido a partir de la síntesis del Compuesto B3-37 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto diana.

CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

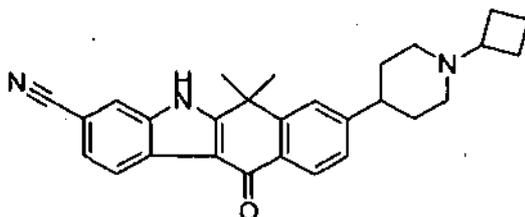
15 Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 170] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-1

20

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y ciclobutanona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (1 H, s), 8,28-8,33 (1 H, m), 8,09-8,14 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,56-7,62 (1 H, m), 7,34-7,41 (1 H, m), 3,52-3,64 (2 H, m), 2,85-2,95 (2 H, m), 2,56-2,75 (2 H, m), 1,91-2,04 (2 H, m), 1,56-1,84 (14 H, m)

30

CLEM: m/z 424 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

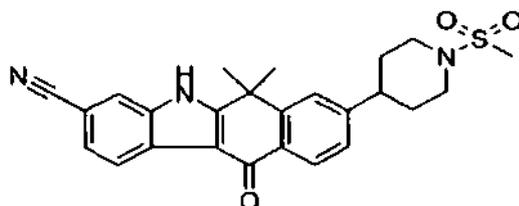
35

[Ejemplo 171] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-2

40

8-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y cloruro de mesilo.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,15 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,59 (1H, d, 7,3 Hz), 7,42 (1 H, d, 8,6 Hz), 3,74-3,70 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,86-2,77 (4H, m), 1,93-1,87 (4 H, m), 1,77 (6,0 H, s)

5 CLEM: m/z 448 [M+H]⁺

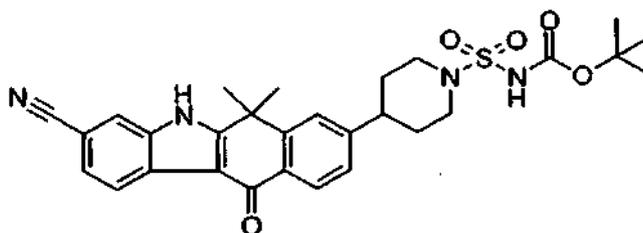
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 172] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto B4-3-1

Ácido *tert*-butil 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperidin-1-il-sulfonilcarbámico



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioliden)-1,4-dihidropiridin-1-il-sulfonil]azanida.

20 CLEM: m/z 549 [M+H]⁺

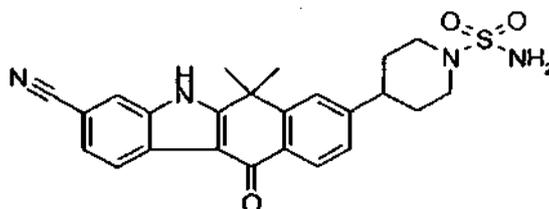
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 173] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto B4-3-2

Amida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B4-3-1.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,14 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,41 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,79 (2 H, s), 3,63 (2 H, d, 12,2 Hz), 2,80-2,73 (1 H, m), 2,70-2,64 (2 H, m), 1,96-1,93 (2 H, m), 1,87-1,81 (2 H, m), 1,77 (6 H, s)

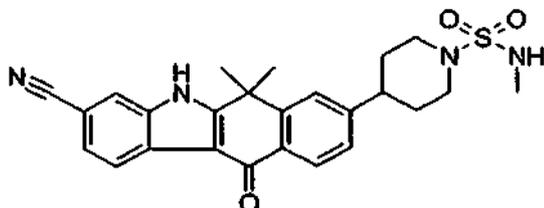
40 CLEM: m/z 449 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 174] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-4

5 Metilamida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y metilamida del ácido 2-oxooxazolidin-3-sulfónico.

CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

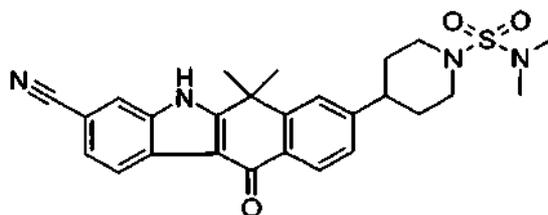
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 175] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-5

20 Metilamida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y cloruro de dimetilsulfamoilo.

CLEM: m/z 477 [M+H]⁺

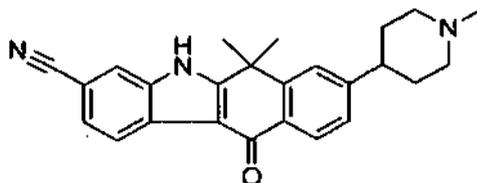
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 176] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-6

35 6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y yodometano.

CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

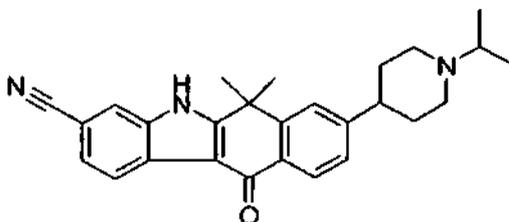
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 177] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-7

5 8-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y acetona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,61 (1H, d, 9,1 Hz), 7,39 (1H, d, 9,8 Hz), 2,93 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,77-2,71 (1 H, m), 2,67- 2,62 (1 H, m), 2,25 (2 H, t, 10,1 Hz), 1,80-1,73 (10 H, m), 1,02 (6 H, d, 6,7 Hz)

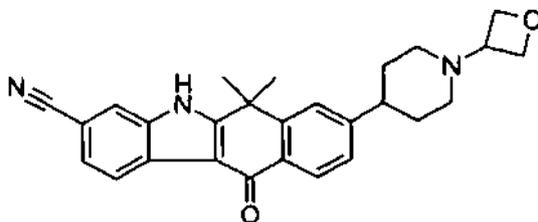
15 CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 178] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-8

25 6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B3-13-2 y oxetan-3-ona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1H, d, 7,9 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 9,8 Hz), 7,40 (1 H, d, 7,9 Hz), 4,56 (2 H, t, 6,7 Hz), 4,46 (2 H, t, 6,1 Hz), 3,46-3,39 (1 H, m), 2,85-2,82 (2 H, m), 2,71-2,64 (1 H, m), 1,92-1,86 (2 H, m), 1,82-1,79 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

35 CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

Sal del ácido sulfúrico del Compuesto B4-8

40 Se disolvió 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo a 80 °C en una mezcla de 5 volúmenes de DMA y 1,4 volúmenes de ácido sulfúrico 2 N. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 15 volúmenes de acetona y los sólidos precipitados se filtraron y se secaron para obtener sal del ácido sulfúrico de 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

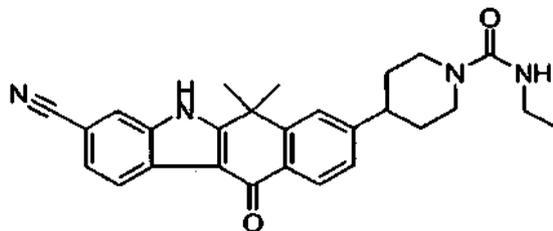
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,81 (1 H, s), 10,26 (1 H, s a), 8,33 (1 H, d, 8,3 Hz), 8,21 (1 H, d, 8,3 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, 8,3 Hz), 7,41 (1 H, d, 8,3 Hz), 4,85-4,70 (4 H, m), 4,50-4,40 (1 H, s a), 3,60-3,00 (6 H, m a), 2,20-2,10 (2 H, m), 2,05-1,90 (2 H, m), 1,79 (6 H, s)

50 CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

[Ejemplo 179] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-9

5 Etilamida del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B-3-13-2 y etilisocianato.

CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

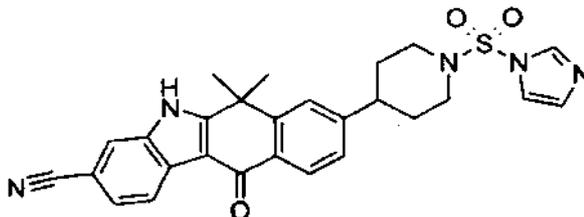
Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 180] (Ejemplo de referencia)

Compuesto B4-10

20 8-[1-(Imidazol-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 De acuerdo con el método desvelado en Journal of Organic Chemistry, 2003, página 115, se hizo reaccionar 6,6-dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B3-13-2, 10 mg, 0,027 mmol) con 3-(imidazol-1-sulfonil)-1-metil-3H-imidazol-1-ilo (19 mg, 2 equiv.). Después de retirar el disolvente, los residuos se purificaron por cromatografía líquida para obtener el compuesto del título (3 mg).

30 CLEM: m/z 500 [M+H]⁺

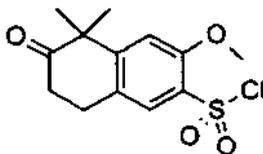
30

Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 181] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto CC1

Cloruro de 3-metoxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-sulfonilo



40

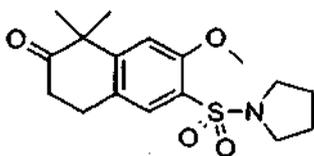
A la solución en diclorometano (2 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 200 mg, 0,980 mmol), se le añadió ácido (110 ml, 170 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción, se le añadieron cloruro de oxalilo (297 ml, 3,0 equiv.) y N,N-dimetilformamida (45 ml, 0,6 equiv.) en tres porciones divididas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (295 mg). Ya que el compuesto del título es inestable, se identificó su estructura en la siguiente etapa.

45

[Ejemplo 182] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CC2-1

5 7-Metoxi-1,1-dimetil-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



10 La solución en THF (4 ml) de cloruro de 3-metoxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-sulfonilo (Compuesto CC1, 295 mg, 0,974 mmol) se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota a la misma la solución en tetrafurano (1 ml) que combinaba pirrolidina (121 ml, 1,5 equiv.) y trietilamina (272 ml, 2 equiv.) durante 2 min. La mezcla se agitó a 0 °C hasta que el Compuesto CC-1 desapareció. La solución de reacción se añadió con agua destilada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido etilendiamina tetraacético disódico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los
15 residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (246 mg, 75 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (1H, s), 6,93 (1H, s), 3,95 (3 H, s), 3,37-3,46 (4H, m), 3,09 (0,0 H, t, J = 6,9 Hz), 2,69 (0,0 H, t, J = 6,9 Hz), 1,82-1,91 (4 H, m), 1,47 (6 H, s)

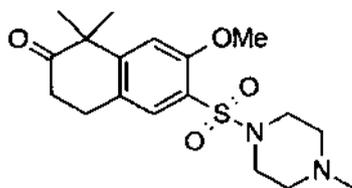
CLEM: m/z 338 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,21 min (condición de análisis W)

25 [Ejemplo 183] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CC2-2

30 7-Metoxi-1,1-dimetil-6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto CC2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC1 y N-metilpiperazina.

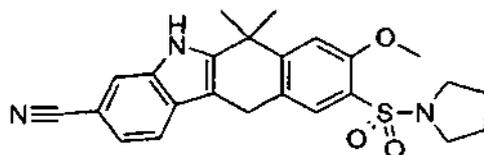
CLEM: m/z 367 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis Y)

40 [Ejemplo 184] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CC3-1

45 8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC2-1.

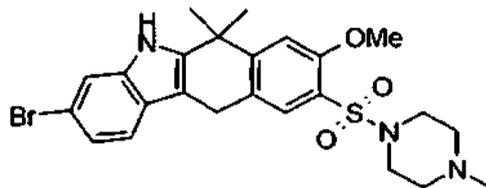
CLEM: m/z 436 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,76 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 185] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto CC3-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC2-2.

CLEM: m/z 519 [M+H]⁺

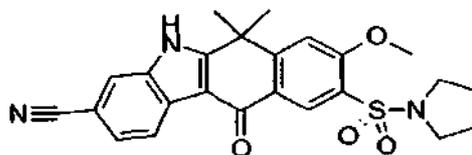
15

Tiempo de retención de HPLC: 2,99 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 186] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto CC4-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonyl)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC3-1.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,86 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,09 (3H, s), 3,21-3,42 (4H, m), 1,72-1,90 (10H, m)

CLEM: m/z 450 [M+H]⁺

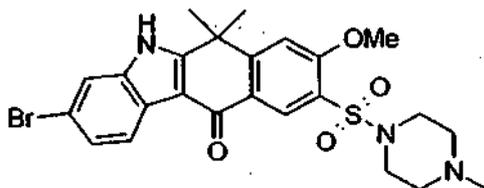
35

Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 187] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CC4-2

40 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC3-2.

CLEM: m/z 532, 534 [M+H]⁺

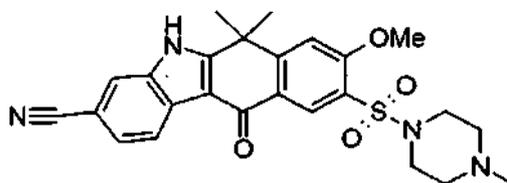
50

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 188] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CC-4-3

5 8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC4-2.

CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

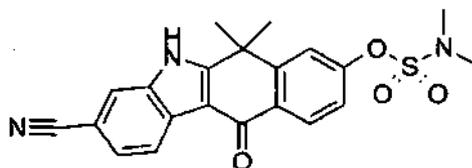
Tiempo de retención de HPLC: 1,93 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 189] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C1-1

20 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido dimetil-sulfámico



25 Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 50 mg, 0,165 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadieron hidruro sódico (13 mg, 2,0 equiv.) y cloruro de dimetilsulfamoilo (0,02 ml, 1,2 equiv.) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua, que después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco amarillento, 62 mg, 92 %).

30

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1 H, s), 8,40-8,30 (2 H, m), 8,05 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 2,96 (6 H, s), 1,81 (6 H, s)

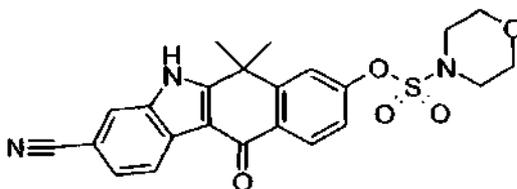
35 CLEM: m/z 410 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 190] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto C 1-2

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico



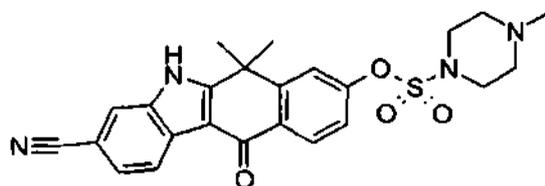
45

De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto A6 y Compuesto A8-18-0.

[Ejemplo 191] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C 1-4

5 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster 4-metil-piperazin-1-sulfónico



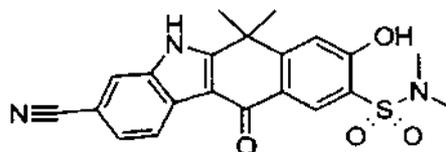
10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto A6 y Compuesto A8-19-0.

[Ejemplo 192] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C2-1

15

Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



20 A 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido dimetil-sulfámico (Compuesto C1-1, 250 mg, 0,610 mmol), se le añadió cloruro de aluminio (1,0 M, solución en nitrometano (1,8 ml, 3,0 equiv.)) y la mezcla se agitó a 160 °C durante 10 min en irradiación con microondas. A la solución de reacción se le añadió agua, que después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco amarillento, 99 mg, 40 %).

25

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 11,72 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1 H, s), 2,80 (6 H, s), 1,75 (6 H, s).

30

CLEM: m/z 410 [M+H]⁺

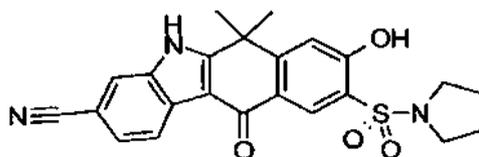
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

35 [Ejemplo 193] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C2-2

40

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC4-1.

45

CLEM: m/z 436 [M+H]⁺

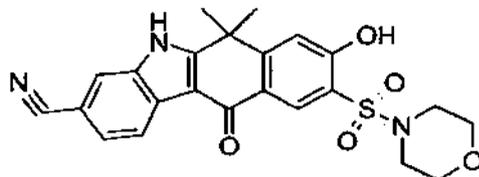
Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 194] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C2-3

5

8-Hidroxi-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto C2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C1-2.

CLEM: m/z 452 [M+H]⁺

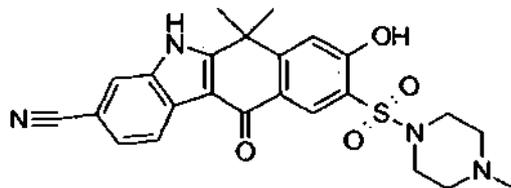
15 Tiempo de retención de HPLC: 1,89 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 195] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C2-4

20

8-Hidroxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto CC4-3.

CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

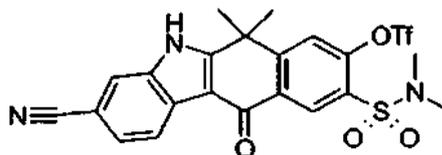
30 Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 196] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C3-1

35

3-Ciano-9-dimetilsulfamoiil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1.

45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,05 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 2,79 (6 H, s), 1,84 (6 H, s).

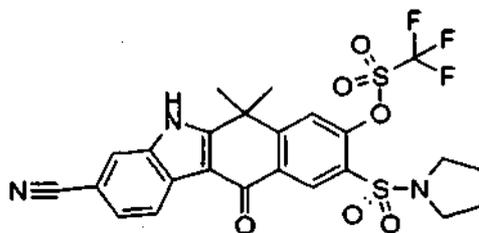
CLEM: m/z 542 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 197] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C3-2

- 5 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonyl)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-2.

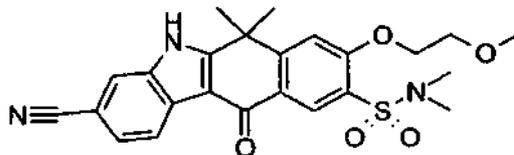
CLEM: m/z 568 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 198] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-1

- 20 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(2-metoxi-etoxi)6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y 1-bromo-2-metoxi-etano.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) σ ppm; 12,8 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,83 (s, 6H)

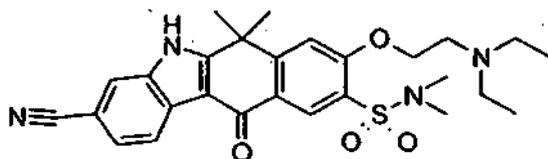
- 30 CLEM: m/z 468 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis U)

- 35 [Ejemplo 199] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-2

- 40 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(2-dietilamino-etoxi)6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1.

- 45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,57 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, s), 7,70-7,60 (2H, m), 4,37 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,84 (2H, m), 2,80 (6H, s), 2,64-2,53 (4H, m), 1,83 (6H, s), 0,98 (6H, t, J = 7,1 Hz).

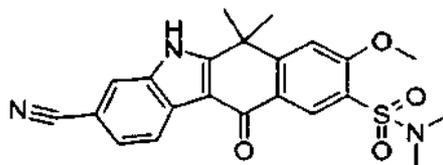
CLEM: m/z 509 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 200] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-3

10 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y yodometano.

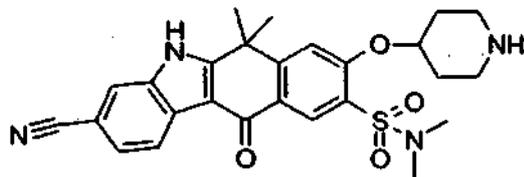
CLEM: m/z 424 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 201] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-4

25 Dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1 y Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y éster *tert*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

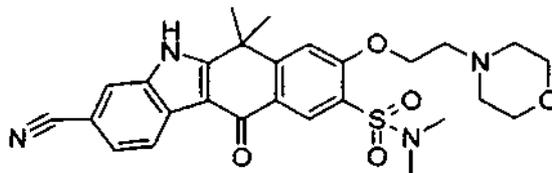
CLEM: m/z 493 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,49 min (condición de análisis S)

35 [Ejemplo 202] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-5

40 Dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y 2-morfolin-4-il-etanol.

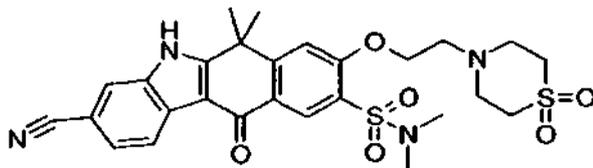
CLEM: m/z 523 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 203] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto C4-6

Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etanol.

15 CLEM: m/z 571 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis S)

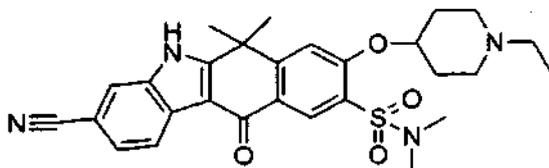
[Ejemplo 204] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto C4-7

Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico

25



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-1 y 1-etil-piperidin-4-ol.

30

CLEM: m/z 521 [M+H]⁺

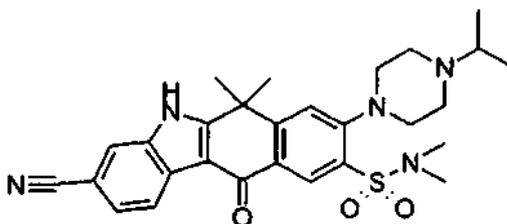
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

35 [Ejemplo 205] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-8

Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico

40



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C3-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,61 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 3,17-3,06 (2 H, m), 2,75-2,70 (6 H, s), 2,67-2,58 (2 H, m), 1,81 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, J = 6,4 Hz).

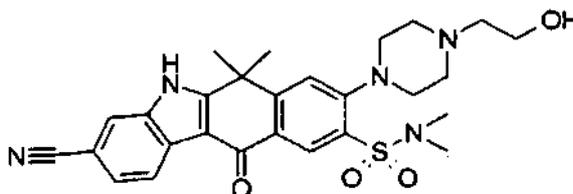
CLEM: m/z 520 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 206] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-9

10 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C3-1 y 2-piperazin-1-il-etanol.

CLEM: m/z 522 [M+H]⁺

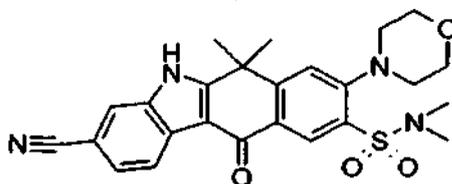
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

20

[Ejemplo 207] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-10

25 Dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C3-1 y morfolina.

CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

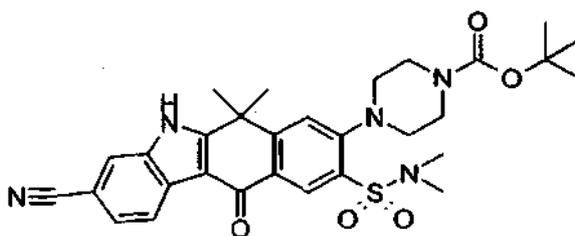
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis S)

35

[Ejemplo 208] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-11

40 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-9-dimetilsulfamoil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il-piperazin-1-carboxílico



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C3-1 y éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

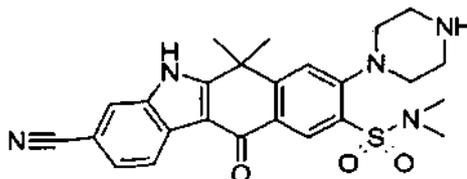
CLEM: m/z 578 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 209] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-12

10 Dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir de C4-11.

15 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,78 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 7,88 (1 H, m), 7,75 (1,1 H, s), 7,55 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 3,15 (4 H, m), 3,04 (4 H, m), 2,82 (s, 6 H), 1,85 (6 H, s)

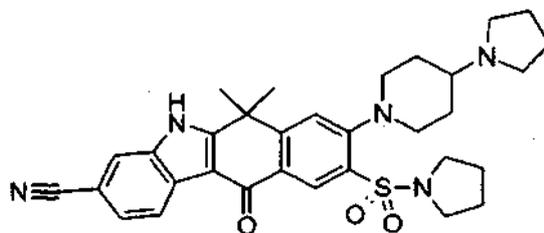
20 CLEM: m/z 478 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 210] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto C4-13

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C3-2 y 4-(1-pirrolidil)-piperidina.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, 8,2 Hz), 2,87-2,94 (4 H, m), 1,94-1,99 (4 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,58-1,76 (10 H, m)

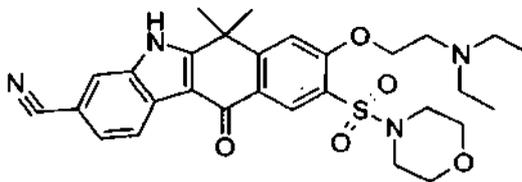
CLEM: m/z 572 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 211] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-14

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-sulfonyl)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-3.

CLEM: m/z 551 [M+H]⁺

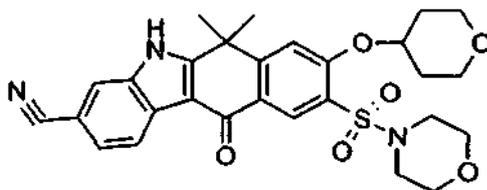
Tiempo de retención de HPLC: 1,46 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 212] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-15

20 6,6-Dimetil-9-(morfolina-4-sulfonyl)-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-3 y tetrahidropiran-4-ol.

CLEM: m/z 536 [M+H]⁺

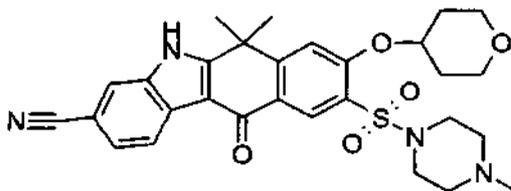
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 213] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-16

35 6,6-Dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto C2-4 y tetrahidropiran-4-ol.

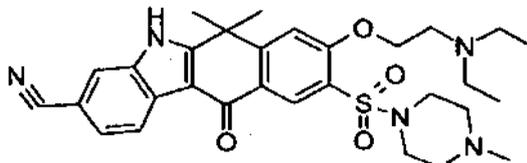
CLEM: m/z 549 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 214] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C4-17

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto diana se preparó a partir del Compuesto C2-3.

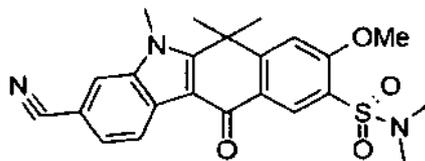
CLEM: m/z 564 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 215] (Ejemplo de referencia)

Compuesto C5

20 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-metoxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



25 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C4-3.

CLEM: m/z 438 [M+H]⁺

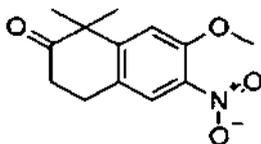
Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 216] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D0-1-1

35 7-Metoxi-1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



40 Se disolvió nitrato de tetrabutilamonio (2,47 g, 1,07 equiv.) en diclorometano, y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,33 ml, 1,07 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se añadió una solución en DCM de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 1,55 g, 7,59 mmol), y después se agitó a 0 °C durante 2 h y 30 min. La solución de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo pálido, 1,144 g, 60 %).

45

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,79 (1 H, s), 7,28 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 3,06 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,64 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 1,41 (6 H, s).

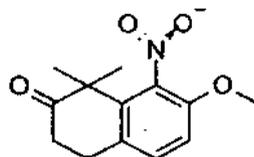
50

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 217] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto D0-1-2

7-Metoxi-1,1-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



10

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto D0-1-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,44 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,07 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,65 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 1,35 (6 H, s)

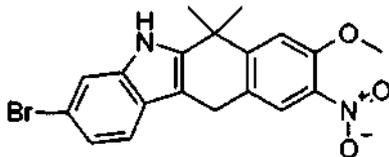
15

Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 218] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto DO-2-1

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Duo-1-1.

CLEM: m/z 401,403 [M+H]⁺

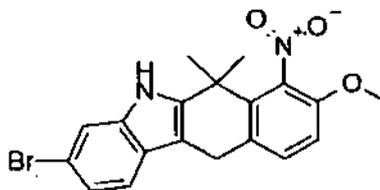
30

Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 219] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto DO-2-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-1-2.

CLEM: m/z 401,403 [M+H]⁺

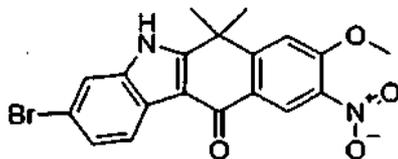
45

Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 220] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D0-3-1

5 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-2-1.

CLEM: m/z 415,417 [M+H]⁺

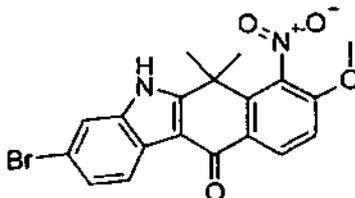
Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 221] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DO-3-2

20 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-2-2.

CLEM: m/z 415, 417 [M+H]⁺

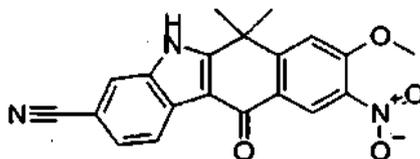
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 222] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DO-4-1

35 8-Metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto D0-3-1.

CLEM: m/z 362 [M+H]⁺

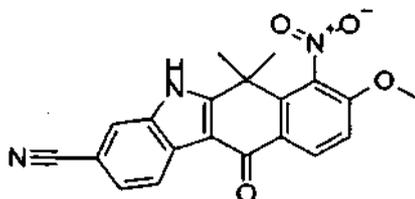
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 223] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DO-4-2

5 8-Metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-3-2.

CLEM: m/z 362 [M+H]⁺

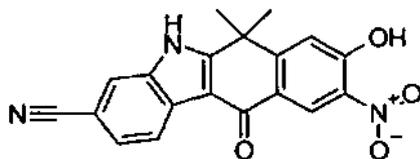
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 224] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D0-5-1

20 8-Hidroxí-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-4-1.

CLEM: m/z 348 [M+H]⁺

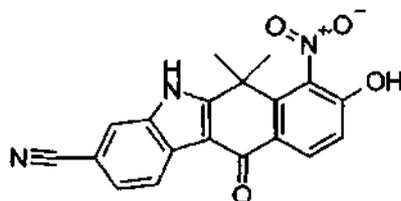
Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 225] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DO-5-2

35 8-Hidroxí-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-4-2.

CLEM: m/z 348 [M+H]⁺

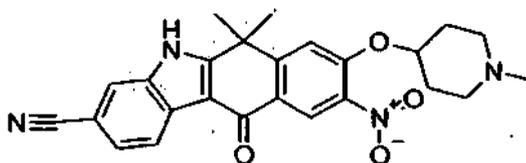
Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 226] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D1

5 6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto DO-5-1 y 1-metilpiperidin-4-ol.

CLEM: m/z 445 [M+H]⁺

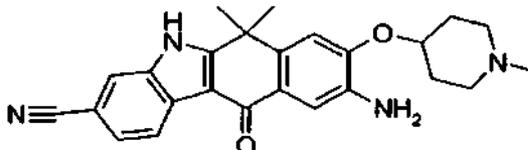
Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 227] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D2

20 9-Amino-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 Se disolvió 6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto D1, 83 mg, 0,19 mmol) en etanol, se añadió una solución acuosa de acetato amónico y una solución de cloruro de titanio (III), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 60 mg, 78 %).

30

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,61 (1 H, s a), 8,28-8,34 (1 H, m), 7,94-8,00 (1 H, m), 7,57 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,46 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 4,93 (1,8 H, s), 4,65 (1,0 H, s), 4,06-4,15 (1 H, m), 3,34 (5,7 H, s), 3,16-3,18 (2 H, m), 2,55-2,67 (2 H, m), 2,17-2,33 (5 H, m), 1,89-2,07 (2H, m), 1,65-1,81 (8 H, m)

35

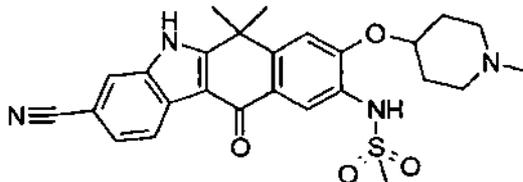
CLEM: m/z 415 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,12 min (condición de análisis S)

40 [Ejemplo 228] (Ejemplo de referencia)

Compuesto D3-1

45 N-[3-ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-metanosulfonamida



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto D2 y cloruro de metanosulfonilo.

50

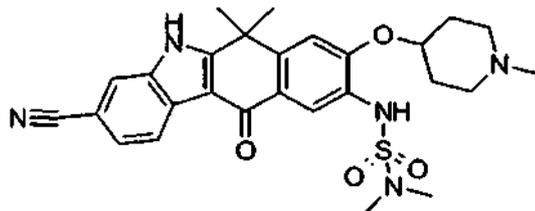
CLEM: m/z 493 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 229] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto D3-2

Dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto D2 y cloruro de dimetilsulfamoilo .

15 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,34-8,42 (2,0H, m), 7,85 (1,0 H, s), 7,47-7,58 (1,0 H, m), 7,32 (1,0 H, s), 4,73-4,89 (1 H, m), 2,75-2,91 (8 H, m), 2,38-2,52 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,06-2,21 (2 H, m), 1,87-2,5 (2 H, m), 1,80 (6 H, s).

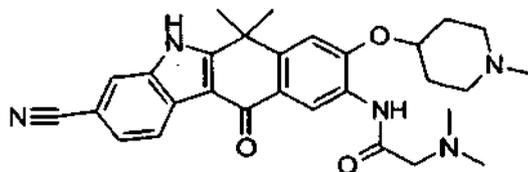
CLEM: m/z 522 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,66 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 230] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto D3-3

N-[3-ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-2-dimetil-amino-acetamida



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto D2 y N,N-dimetilglicina.

CLEM: m/z 500 [M+H]⁺

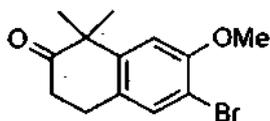
35

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 231]

40 Compuesto E1

6-Bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



45

Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,0 g, 9,791 mmol) en CH₃CN (40 ml), se añadió NBS (1,92 g, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución de reacción se añadió a agua (40 ml) y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 2,55 g, 92 %).

50

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (1H, s), 6,84 (1H, s), 3,91 (3 H, s), 3,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,66 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6 H, s).

CLEM: m/z 283, 285 [M+H]⁺

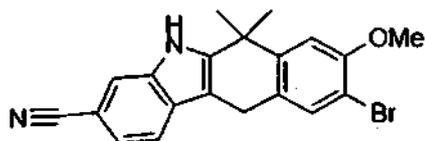
5

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 232]

10 Compuesto E2-1

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

Se disolvieron 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1, 7,89 g, 27,85 mmol) y 3-hidrazino-benzonitrilo (4,45 g, 1,2 equiv.) en TFA (250 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 h. Se retiró TFA a presión reducida y los residuos se añadieron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se añadieron con acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó por filtración (Compuesto E2-2). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla con E2-2 (polvo de color blanco amarillento, 2,65 g).

20

25 CLEM: m/z 381,383 [M+H]⁺

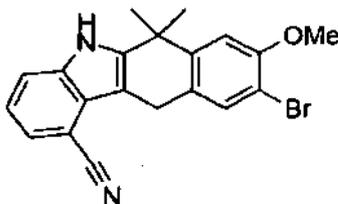
Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 233]

30

Compuesto E2-2

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



35

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto E2-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,70 (1 H, s), 7,69 (1 H, dd, J = 8,1,0,8 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,48 (1 H, dd, J = 7,4, 0,8 Hz), 7,27 (1 H, s), 7,22 (1 H, dd, J = 8,1,7,4 Hz), 4,23 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 1,70 (6 H, s).

40

CLEM: m/z 381,383 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,92 min (condición de análisis S)

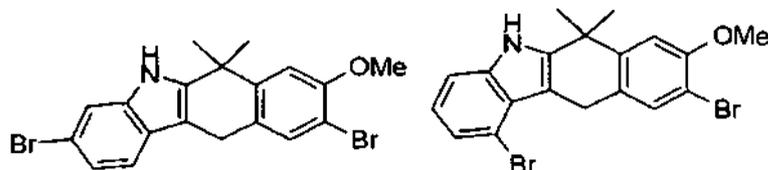
45

[Ejemplo 234] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E2-3, Compuesto E2-4

5 3,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

1,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

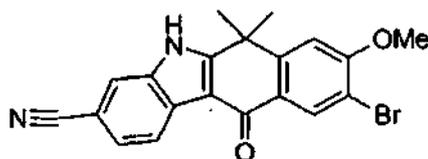


10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó (como una mezcla) a partir del Compuesto E1.

[Ejemplo 2351]

15 Compuesto E3-1-1

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E2-1.

25 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,82 (1 H, s), 8,30 (2 H, s+d), 8,03 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,49 (1 H, s), 4,04 (3 H, s), 1,81 (6 H, s).

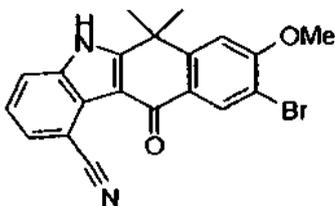
CLEM: m/z 395, 397 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 236] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E3-1-2

35 9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



40 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto E3-1-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,84 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,86 (1 H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,47 (1 H, s), 7,43 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 4,04 (3 H, s), 1,81 (6 H, s).

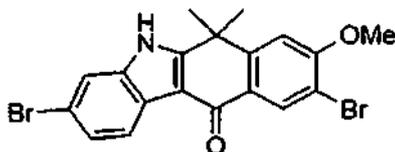
45 CLEM: m/z 395, 397 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 237] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E3-1-3

5 3,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E2-3 y Compuesto E2-4 (mezcla).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,42 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,47 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,3,1,7 Hz), 4,03 (3 H, s), 1,78 (6 H, s).

15 CLEM: m/z 448, 450, 452 [M+H]⁺

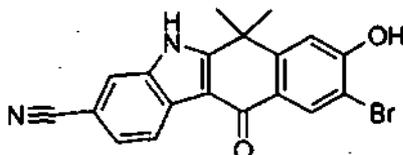
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 238]

20

Compuesto E3-2

9-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

Se disolvió 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 1,0 g, 2,53 mmol) en NMP (10 ml), se añadieron NaOMe (683 mg, 5 equiv.) y 1-dodecanotiol (3,0 ml, 5 equiv.) y se agitó a 160 °C durante 1 h. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se añadieron con MeOH y el sólido restante después de la disolución se filtró para obtener el compuesto del título (polvo de color amarillo, 1,88 g, 65 %).

30

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s), 11,13 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1 H, dd, J = 7,9,2,4 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 1,74 (6H, s).

CLEM: m/z 381,383 [M+H]⁺

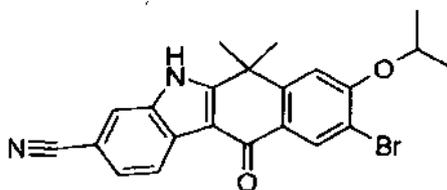
40 Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 239] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E3-3

45

9-Bromo-8-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-2 y 2-bromopropano.

5 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s), 8,29 (2 H, s+d), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1 H, s), 5,03 (1 H, m), 1,79 (6 H, s), 1,36 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

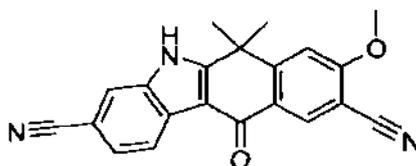
CLEM: m/z 423, 425 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis S)

10 [Ejemplo 240] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-1

15 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (1 H, s a), 8,43 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 0,5 Hz), 7,65-7,62 (2 H, m), 4,11 (3 H, s), 1,84 (6 H, s).

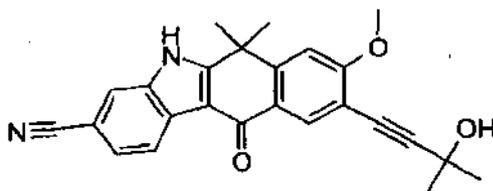
25 CLEM: m/z 342 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 241] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto E4-2-1

9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 Se disolvieron 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (1,64 mg, 0,05 equiv.), XPhos (9,05 mg, 0,15 equiv.), carbonato de cesio (185 mg, 4,5 equiv.) y 3-metil-1-butin-1-ol (18,6 ml, 1,5 equiv.) en acetonitrilo y se agitó a 85 °C durante 2 h. La solución de reacción se añadió a agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (sólido de color pardo, 21,3 mg, 42 %).

45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,11 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1 H, s), 5,50 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 2,54 (1 H, s), 1,79 (6 H, s), 1,49 (6 H, s).

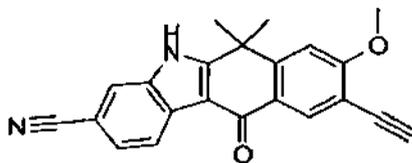
CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 242] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-2-2

5 9-Etínil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Se disolvieron 9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2-1, 21,3 mg, 0,05 mmol) e hidruro sódico (3,2 mg, 1,5 equiv.) en THF y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. Se añadió agua a la solución de reacción y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (sólido de color pardo, 9,6 mg, 31 %).

15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,26 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1 H, s), 4,32 (1 H, s), 4,00 (3 H, s), 1,79 (6 H, s).

CLEM: m/z 341 [M+H]⁺

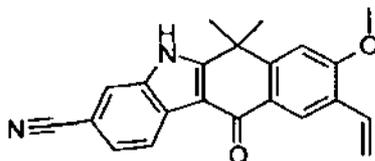
20 Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 243] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-3

25

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 Se disolvieron 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), complejo diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1 : 1) (10,3 mg, 0,1 equiv.), TEA (53 ml, 3 equiv.) y viniltrifluoroborato potásico (51 mg, 3 equiv.) en n-propanol y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 días. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (polvo de color pardo, 25 mg, 19 %).

35

CLEM: m/z 343 [M+H]⁺

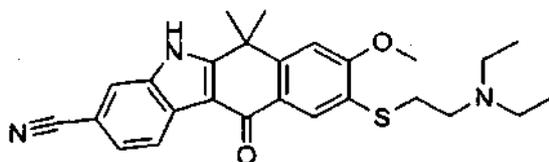
40 Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 244] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-4

45

9-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1.

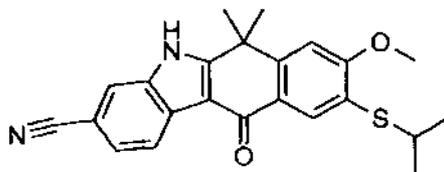
CLEM: m/z 448 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 245] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto E4-5

9-Isopropilsulfanil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1 y sal sódica de propano-2-tiol.

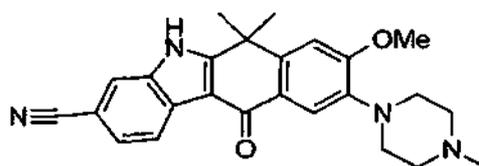
CLEM: m/z 391 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 246] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto E4-6

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1 y 1-metilpiperazina.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,25 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 7,25 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,02 (4 H, a), 2,22 (3 H, s), 1,73 (6 H, s).

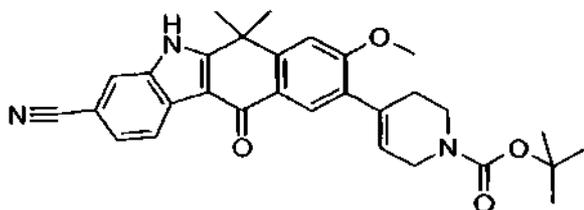
CLEM: m/z 415 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 247] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-7-1

45 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



5 A 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 300 mg, 0,759 mmol), éster *terc*-butilico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (282 mg, 0,911 mmol, 1,2 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 equiv.) y carbonato sódico (241 mg, 2,28 mmol, 3,0 equiv.), se le añadieron DME (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se sometió a presión
 10 reducida en tratamiento de ultrasonidos, seguido de enjuague con gas nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces y después se desgasificó. La mezcla se agitó a 80 °C durante 80 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó adicionalmente a 80 °C durante 20 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua y acetato de etilo. Los materiales insolubles se filtraron a través de Celite. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, seguido de concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en
 15 bruto (polvo de color gris).

CLEM: m/z 498 [M+H]⁺

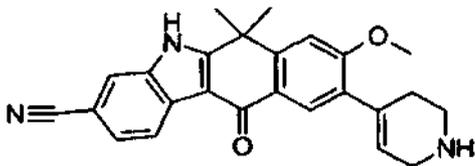
15 Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 248] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-7-2

20

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B4-4-1.

CLEM: m/z 368 [M+H]⁺

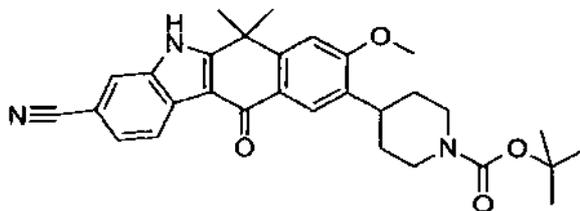
30 Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 249] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-8-1

35

Éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidin-1-carboxílico



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B4-7-1.

CLEM: m/z 500 [M+H]⁺

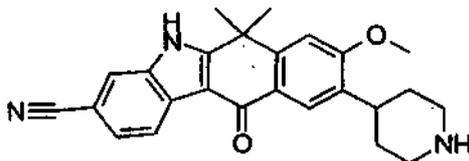
45

Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 250] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-8-2

5 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B4-8-1.

CLEM: m/z 400 [M+H]⁺

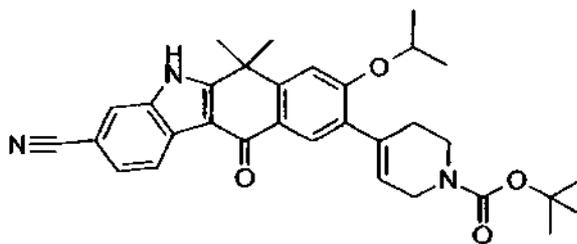
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 251] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-9-1

20 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-8-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-3.

CLEM: m/z 526 [M+H]⁺

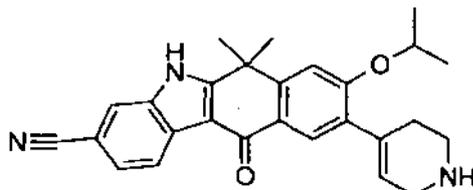
30 Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 252] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-9-2

35

8-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-9-1.

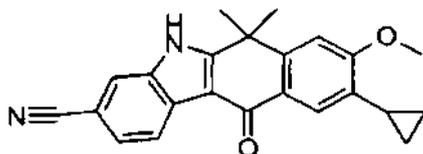
CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 253] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-10

5 9-Ciclopropil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1 y ciclopropiltrifluoroborato potásico.

CLEM: m/z 357 [M+H]⁺

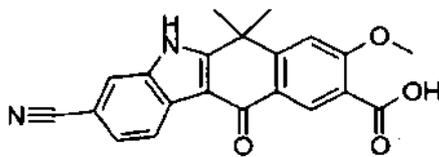
Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 254] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E4-11

20 Ácido 3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-28, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-1-1.

CLEM: m/z 361 [M+H]⁺

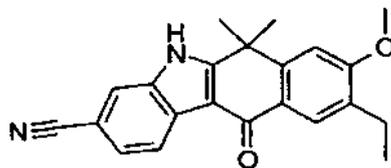
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 255] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-1

35 9-Etil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 La suspensión en acetato de etilo de 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-3, 25 mg, 0,07 mmol) y paladio sobre carbono (25 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 3,2 mg, 13 %).

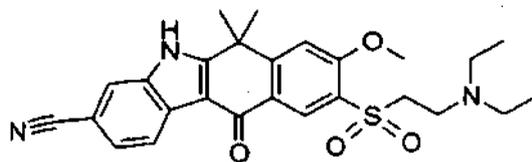
45 CLEM: m/z 345 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 256] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-2

5 9-(2-Dietilamino-etanosulfonil)-8-metoxi-6,6-dimetil-14-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-4.

CLEM: m/z 480 [M+H]⁺

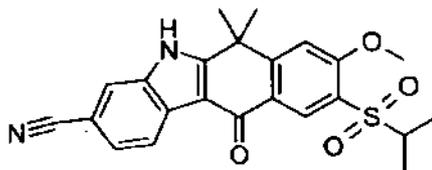
Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 257] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-3

20 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(propano-2-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-5.

CLEM: m/z 423 [M+H]⁺

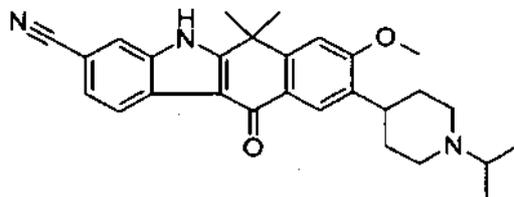
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 258] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-4

35 9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-8-2 y acetona.

CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

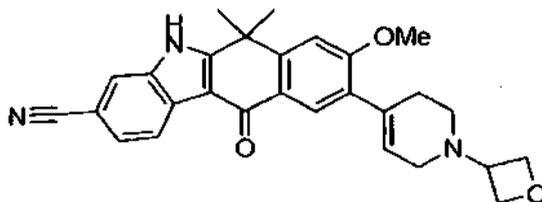
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 259] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-5

5 8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-7-2 y oxetan-3-ona.

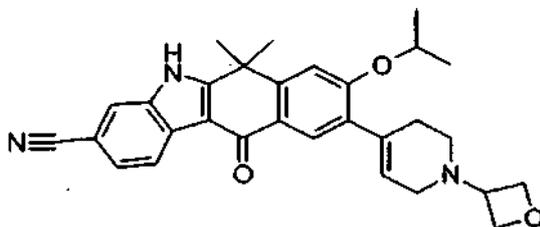
CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 260] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-6

20 8-Isopropoxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-9-2 y oxetan-3-ona.

30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1 H, s), 5,84 (1,0 H, m), 4,95 (1 H, m), 4,56 (4 H, dt, J = 17,4, 6,3 Hz), 3,56 (1 H, m), 3,01 (2 H, a), 1,78 (6 H, s), 1,34 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

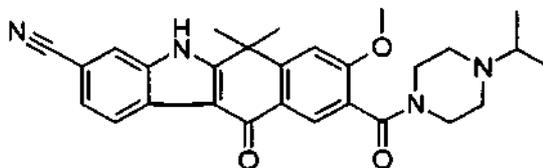
CLEM: m/z 482 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 261] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-7

40 9-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-11 y 1-isopropilpiperazina.

CLEM: m/z 471 [M+H]⁺

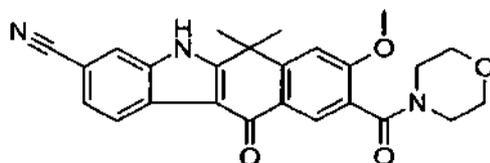
Tiempo de retención de HPLC: 1,18 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 262] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E5-8

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-carbonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

10



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E4-11 y morfolina.

15

CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

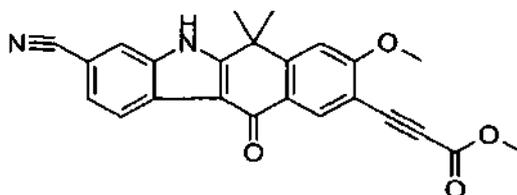
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 263] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E6-1

Éster metílico del ácido (3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico

25



A la mezcla de 9-etinil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2, 27 mg, 0,079 mmol), cloruro de paladio (II) (2,0 mg, 0,14 equiv.), cloruro de cobre (II) (25,0 mg, 2,2 equiv.) y acetato sódico (14,1 mg, 2,13 equiv.), se le añadió metanol (1,5 ml) se añadió y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo y los materiales insolubles se retiraron por filtración. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la filtración y la concentración a presión reducida se lavaron con diclorometano para obtener el compuesto del título (13,9 mg, 44 %).

35

CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

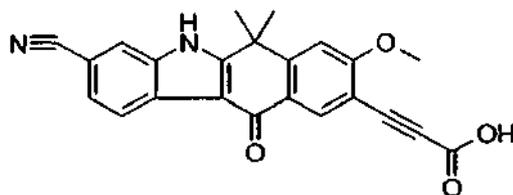
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis F)

40 [Ejemplo 264] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E6-2

Ácido (3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico

45



Se disolvió éster metílico del ácido (3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico (Compuesto E6-1, 15,2 mg, 0,038 mmol) en un disolvente mezcla de metanol (1,5 ml) y THF

(0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido potásico (5 gotas), y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los sólidos obtenidos después de la filtración y la concentración a presión reducida se lavaron con diclorometano y se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 9,6 mg, 66 %).

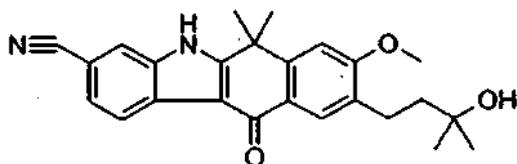
CLEM: m/z 385 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 265] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E6-3

9-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2-1, 21,0 mg, 0,0527 mmol) en etanol (15 ml) y N,N-dimetilacetamida (2 ml), se añadió Pd al 10 %/C (6,7 mg) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se diluyeron con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo de color amarillo, 16,9 mg, 80 %).

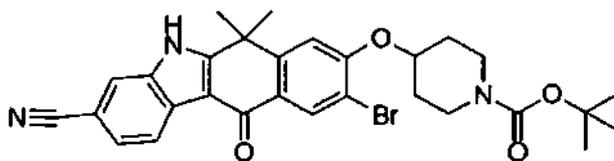
CLEM: m/z 403 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 5,39 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 266] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F1-1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-2 y éster *tert*-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico.

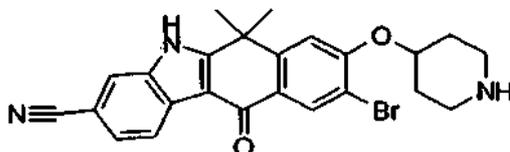
CLEM: m/z 564, 566 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,30 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 267] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F1-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8=1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F1-1.

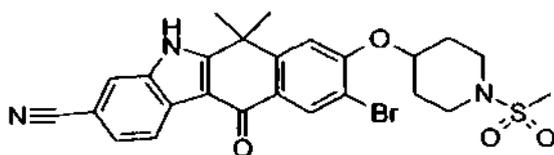
CLEM: m/z 464,466 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 268] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F1-3

9-Bromo-8-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F1-2 y cloruro de metanosulfonilo.

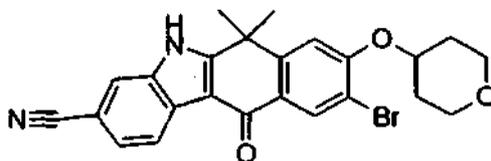
CLEM: m/z 542, 544 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 269] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F1-4

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-2 y tetrahidropiran-4-ol.

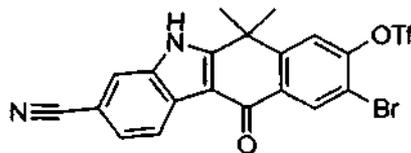
CLEM: m/z 465, 467 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 270]

Compuesto F2

9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E3-2.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,99 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 1,81 (6 H, s).

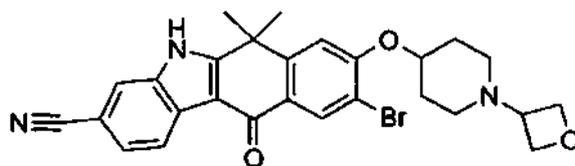
CLEM: m/z 513, 515 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 271] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F3-1

10 9-Bromo-6,6-dimetil-oxetan-3-il-pieridin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F1-2 y oxetan-3-ona.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, 8 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8 Hz), 7,55 (1 H, s), 5,00-4,95 (1 H, m), 4,55 (2 H, dd, 8, 8 Hz), 4,44 (2 H, dd, 8, 8 Hz), 2,52-2,46 (1 H, m), 2,33-2,29 (2 H, m), 1,96-1,94 (2 H, m), 1,79 (8 H, s a)

20 CLEM: m/z 519, 521 [M+H]⁺

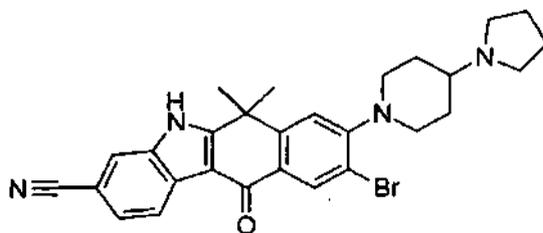
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 272] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto F3-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

35 CLEM: m/z 517, 519 [M+H]⁺

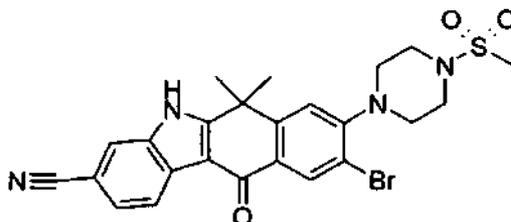
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 273] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto F3-3

9-Bromo-8-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y 1-metanosulfonilpiperazina.

CLEM: m/z 527, 529 [M+H]⁺

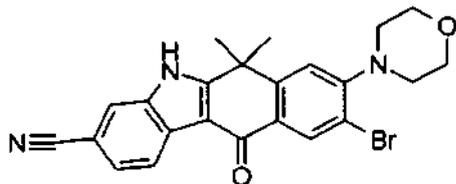
5 Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 274] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F3-4

10

9-Bromo-6,6-dimetil-8-morpholin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y morfolina.

CLEM: m/z 450, 452 [M+H]⁺

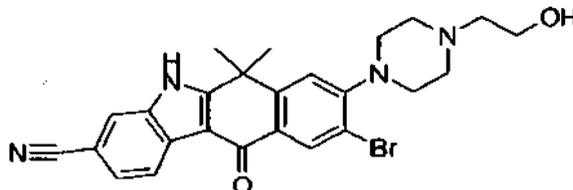
20 Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 275] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F3-5

25

9-Bromo-8-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y 2-piperazin-1-il etanol.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,26 (2,0 H, s+d), 7,97 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1 H, s), 4,45 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 3,55 (2 H, c, J = 5,8 Hz), 3,17 (4 H, a), 2,66 (2 H, a), 1,76 (6 H, s).

35

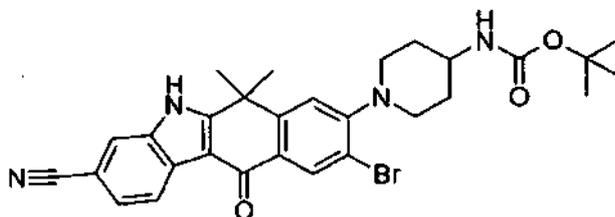
CLEM: m/z 493,495 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

40 [Ejemplo 276] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F3-6-1

45 Éster *tert*-butílico del ácido [1-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbámico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico.

CLEM: m/z 563, 565 [M+H]⁺

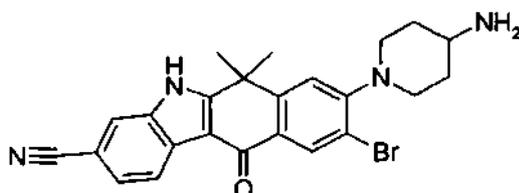
5

Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 277] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto F3-6-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-6-1.

CLEM: m/z 463, 465 [M+H]⁺

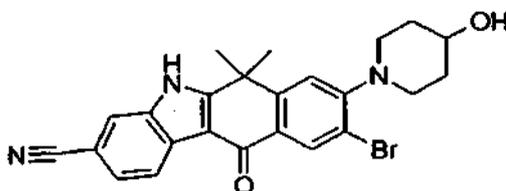
20

Tiempo de retención de HPLC: 1,47 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 278] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto F3-7

9-Bromo-8-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y piperidin-4-ol.

CLEM: m/z 464,466 [M+H]⁺

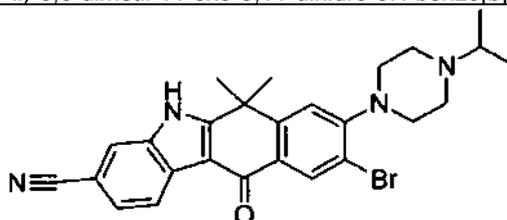
35

Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 279] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto F3-8

9-Bromo-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y 1-isopropilpiperazina.

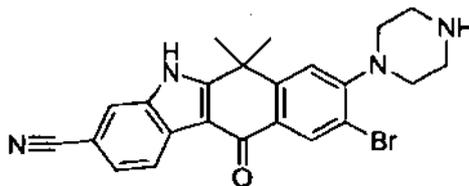
CLEM: m/z 491,493 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,58 min (condición de análisis S)
[Ejemplo 280]

5

Compuesto F3-9

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y piperazina.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,30-8,24 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,63-7,58 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 3,10-3,01 (4 H, m), 2,91-2,85 (4 H, m), 1,76 (6 H, s)

CLEM: m/z 449,451 [M+H]⁺

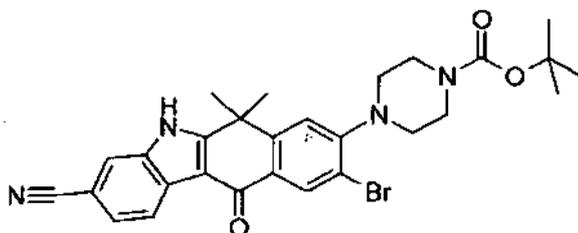
20 Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 281] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F3-10

25

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

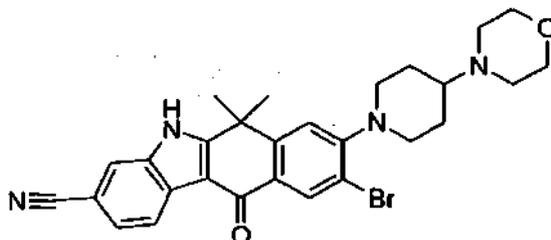
35 CLEM: m/z 549, 551 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,61 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 282]

40 Compuesto F3-11

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F2 y 4-piperidin-4-il morfolina.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,30-8,24 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1 H, s), 3,66-3,45 (6 H, m), 2,80 (2 H, t, J = 11,1 Hz), 2,38-2,28 (1 H, m), 1,96-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,66-1,56 (2 H, m)

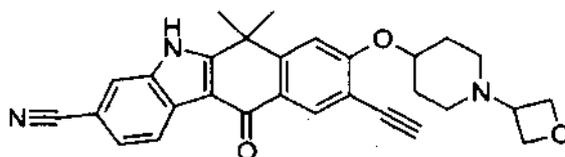
CLEM: m/z 533, 535 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 283] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-1-1

9-Etil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, 8 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8 Hz), 7,50 (1 H, s), 4,8,7-4,83 (1 H, m), 4,55 (2 H, dd, 4, 4 Hz), 4,45 (2 H, dd, 4, 4 Hz), 3,44 (1 H, ddd, 4, 4, 4 Hz), 2,33-2,24 (2 H, m), 1,99-1,91 (2 H, m), 1,78 (8 H, s a)

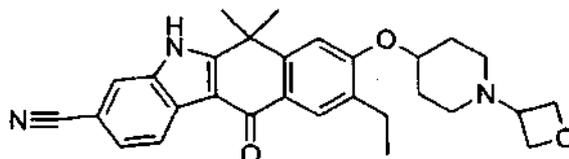
CLEM: m/z 466 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 284] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-1-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-1-1.

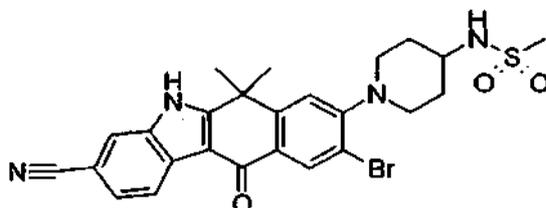
CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,74 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 285] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-2

5 N-(1-(9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il)-metanosulfonamida



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-6-2 y cloruro de metanosulfonilo.

CLEM: m/z 541,543 [M+H]⁺

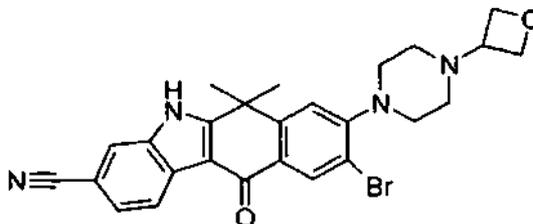
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 286] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-3

20 9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-il-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y 1-oxetan-3-ona.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1 H, s a), 8,31-8,32 (1 H, m), 8,27-8,29 (1 H, m), 8,01-8,04 (1 H, m), 7,59-7,64 (1 H, m), 7,48 (1 H, s), 4,59 (2 H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 4,48 (2 H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 3,52 (1 H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,25 (4 H, m), 2,44-2,54 (4 H, m), 1,78 (6 H, s).

30

CLEM: m/z 505, 507 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

35 Sal del ácido clorhídrico del Compuesto F4-3

Se añadió 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en DMSO y se disolvió ácido clorhídrico 6 N (1,05 equiv.) en la misma. Después de secarse en frío, la cristalización se realizó usando etanol que comprendía agua al 25 % para obtener sal de monoácido clorhídrico de 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

40

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,91 (1 H, s a), 11,70 (1 H, s a), 8,32-8,29 (2 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,64-7,62 (1 H, m), 7,52 (1 H, s), 4,89-4,62 (4 H, m a), 3,66-3,39 (1 H, m), 3,31-3,05 (8 H, m a), 1,81 (6 H, s)

45

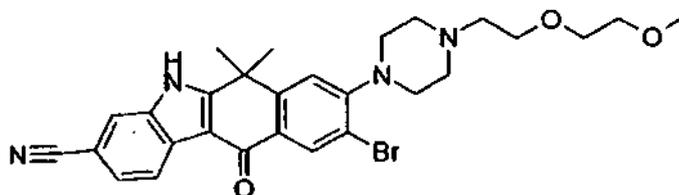
CLEM: m/z 505, 507 [M+H]⁺

[Ejemplo 287] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-4

50

9-Bromo-8-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



5 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano.

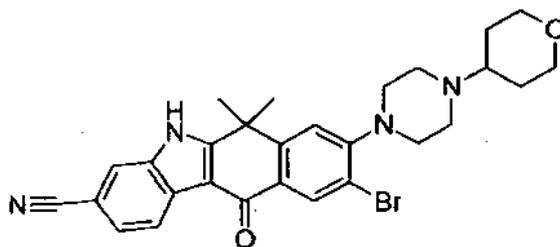
CLEM: m/z 551,553 [M+H]⁺

10 Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 288] (Ejemplo de referencia)

15 Compuesto F4-5

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y tetrahidropiran-4-ona.

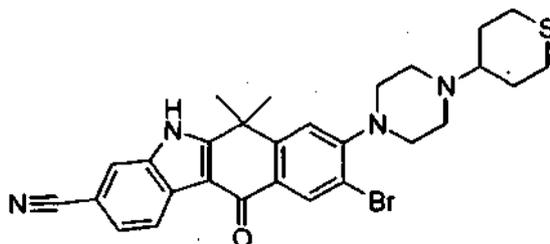
CLEM: m/z 533, 535 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 289] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto F4-6

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y tetrahidrotiopiran-4-ona.

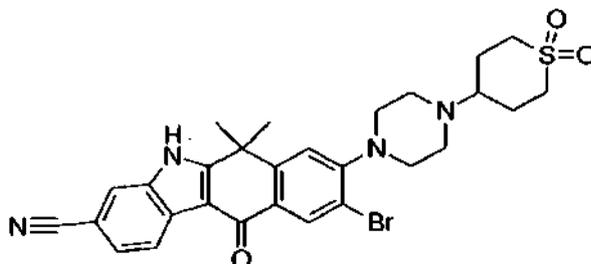
40 CLEM: m/z 549, 551 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 290] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-7

5 9-Bromo-8-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-6.

CLEM: m/z 581,583 [M+H]⁺

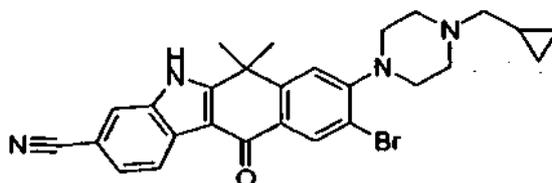
Tiempo de retención de HPLC: 2,66 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 291] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-8

20 9-Bromo-8-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y bromometilciclopropano.

CLEM: m/z 503, 505 [M+H]⁺

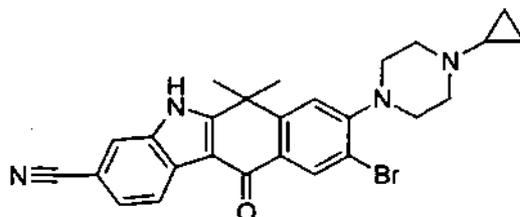
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 292] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F4-9

35 9-Bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22-8,30 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1 H, s), 3,30 (1 H, d, J = 5,8 Hz), 3,11 (4 H, s), 2,75 (4 H, s), 1,75 (6H, s), 0,47 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 0,34 (2H, d, J = 5,8 Hz)

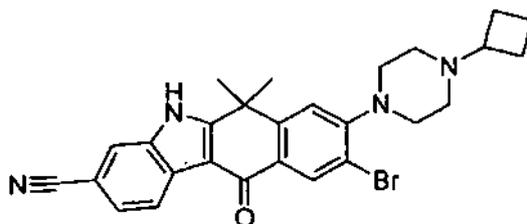
CLEM: m/z 489, 491 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 293] (ejemplo de referencia)

Compuesto F4-10

10 9-Bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-9 y ciclobutanona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,8,23-8,29 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,45 (1 H, s), 4,04-4,15 (1 H, m), 3,10-3,20 (4 H, m), 2,39-2,48 (4 H, m), 1,97-2,06 (2 H, m), 1,78-1,88 (2 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,61-1,72 (2 H, m)

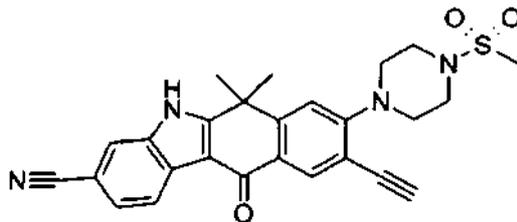
20 CLEM: m/z 503, 505 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 294] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto F5-1

9-Etínil-8-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-3.

35 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 8,1,0,7 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J = 1,4, 0,7 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, s), 4,55 (1 H, s), 3,43 (4 H, a), 2,98 (3 H, s), 1,79 (6 H, s).

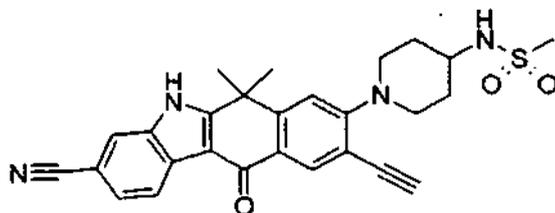
CLEM: m/z 473 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 295] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-2

5 N-[1-(3-ciano-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-2.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,98 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (2 H, s+d), 4,55 (1 H, s), 3,79 (2 H, d a), 2,95 (4 H, a), 1,96 (2 H, d a), 1,78 (3 H, s), 1,65 (2 H, d a).

15 CLEM: m/z 487 [M+H]⁺

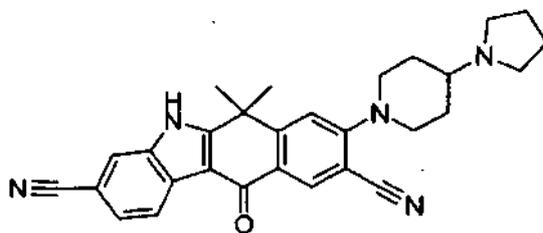
Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 296] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto F5-3

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto diana se preparó a partir del Compuesto F3-2.

30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,33 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,27 (1 H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,40 (1 H, s), 3,74 (2 H, m), 3,19-3,33 (1 H, m), 2,98-3,12 (2 H, m), 2,35-2,62 (2 H, m), 2,11-2,29 (2 H, m), 1,89-2,06 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,54-1,70 (6 H, m).

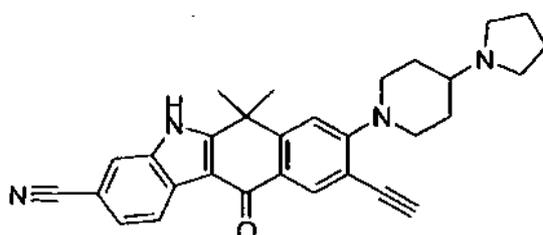
35 CLEM: m/z 464 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 297] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto F5-4

9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1 y Compuesto E4-2-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-2.

5 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,24 (1H, s), 4,50 (1 H, s), 3,70-3,83 (2 H, m), 3,34-3,48 (1 H, m), 2,83-2,98 (2 H, m), 2,45-2,58 (2 H, m), 2,10-2,23 (2 H, m), 1,90-2,03 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,51-1,74 (6 H, m).

CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

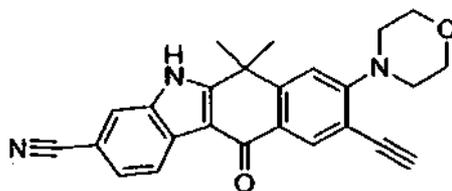
10 Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 298] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-5

15

9-Etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1 y Compuesto E4-2-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,82 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1 H, s), 4,53 (1 H, s), 3,80 (4 H, s), 3,36 (4 H, s), 1,79 (6 H, s).

CLEM: m/z 396 [M+H]⁺

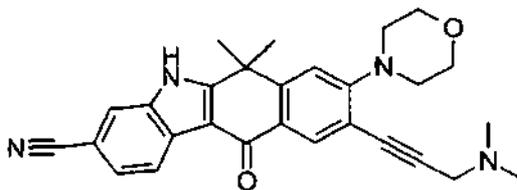
Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis S)

30 [Ejemplo 299] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-6

35

9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y 3-dimetilaminopropina.

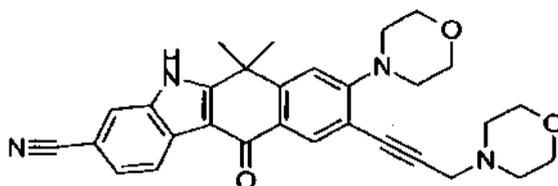
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,47 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (1 H, s), 3,92 (4 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,39 (4 H, m), 2,37 (6H, s), 1,83 (6 H, s)

45 CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

[Ejemplo 300] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-7

5 6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 A 9-bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto F3-4, 30 mg, 0,067 mmol), 3-bromopropina (0,01 ml, 0,13 mmol), morfolina (0,029 ml, 0,33 mmol), X-Phos (4,8 mg, 15 % mol), PdCl₂ (CH₃CN)₂ (0,9 mg, 5 % mol) y carbonato de cesio (87 mg, 0,27 mmol), se le añadió acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución de reacción se añadió a agua y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto diana (pale sólido de color pardo, 18 mg, 64 %).

15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1 H, s), 3,79 (4 H, m), 3,64 (4 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,33 (4 H, m), 2,56 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

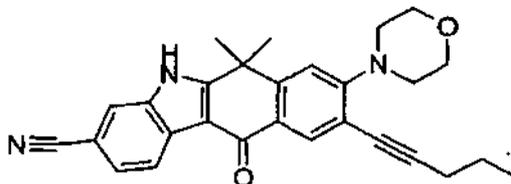
20 CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

[Ejemplo 301] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-8

25

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y 1-pentina.

CLEM: m/z 438 [M+H]⁺

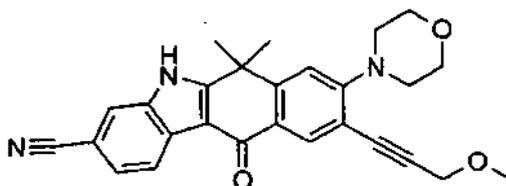
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 302] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-9

40

9-(3-Metoxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y 3-metoxipropina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 3,79 (4 H, m), 3,37 (3 H, s), 3,34 (4 H, m), 1,78 (6 H, s)

CLEM: m/z 440 [M+H]⁺

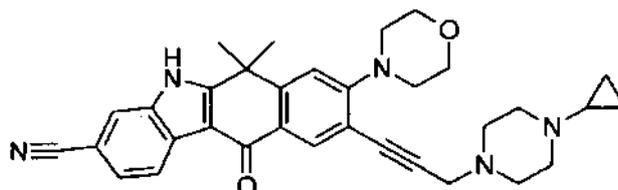
[Ejemplo 303] (Ejemplo de referencia)

5

Compuesto F5-10

9-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

10



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y 3-bromopropina y 4-ciclopropilpiperazina.

15

CLEM: m/z 534 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

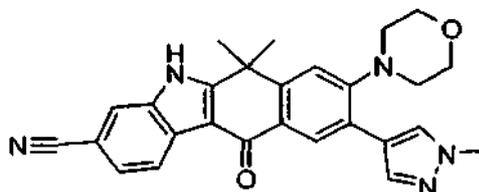
20

[Ejemplo 304] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-11

6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,56-7,61 (1 H, m), 7,36 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,73 (4 H, s), 2,95 (4 H, s), 1,77 (6 H, s).

35

CLEM: m/z 452 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

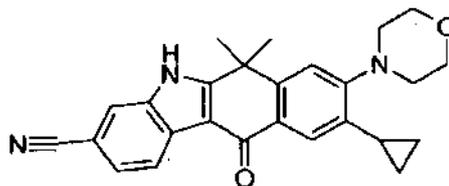
[Ejemplo 305] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto F5-12

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y ciclopropiltrifluoroborato potásico.

RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,45 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 (1 H, s), 3,96 (4 H, m), 3,24 (4 H, m), 2,25 (1 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,09 (2 H, m), 0,93 (2 H, m)

CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

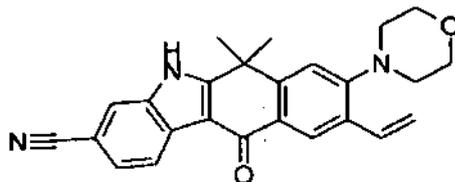
5

[Ejemplo 306] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-13

10

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-24, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-4 y viniltrifluoroborato potásico.

CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis U)

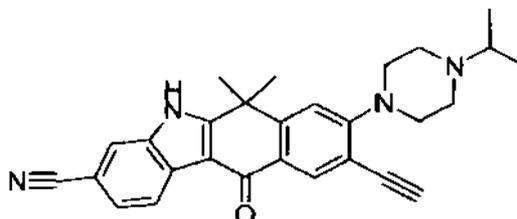
20

[Ejemplo 307] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-14

25

9-Etínil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-8.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1 H, s), 4,50 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 2,72 (1 H, m), 2,65 (4 H, s), 1,78 (6 H, s), 1,04 (6 H, d, J = 5,5 Hz).

35

CLEM: m/z 437 [M+H]⁺

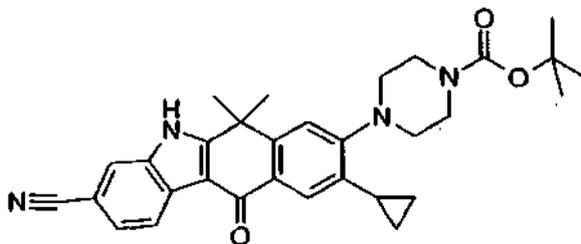
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

40

[Ejemplo 308] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-15-1

5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-10 y ciclopropiltrifluoroborato potásico.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,55 (1 H, s), 8,28-8,25 (1 H, m), 7,98-7,95 (1 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 3,56-3,53 (4 h, m), 3,09-3,07 (4 H, m), 2,22-2,18 (1 H, m), 1,73 (6 H, s a), 1,44 (9 H, s), 1,08-1,05 (2 H, m), 0,77-0,76 (2 H, m)

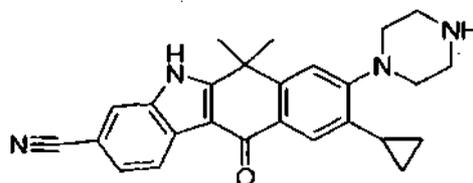
CLEM: m/z 511 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis W)

20 [Ejemplo 309] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-15-2

25 9-Ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-15-1.

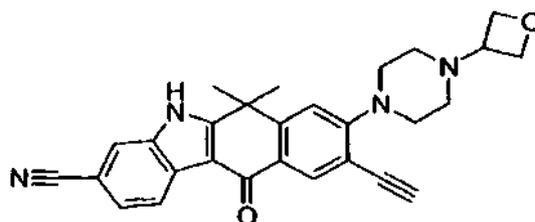
CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

35 [Ejemplo 310] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-16

40 9-Etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s a), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,27 (1 H, s), 4,59 (2 H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 4,51 (1 H, s), 4,49 (2 H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 3,51 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 3,35-3,43 (4 H, m), 2,43-2,50 (4H, s), 1,78 (6 H, s).

5 CLEM: m/z 451 [M+H]⁺

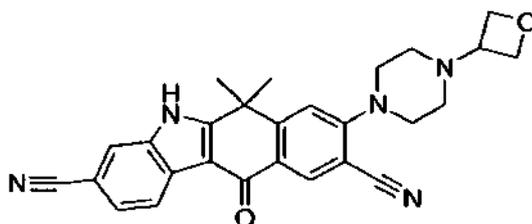
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 311] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto F5-17

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



15

De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3.

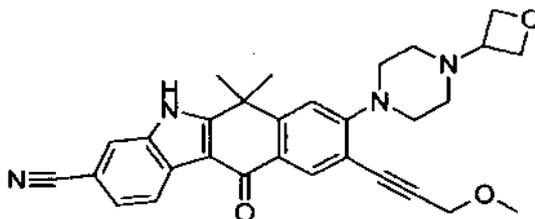
20 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,84 (1 H, s a), 8,36 (1 H, s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,65-7,62 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,44 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,52-4,47 (2 H, m), 3,81-3,78 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,57-3,50 (1 H, m), 3,43 (4 H, m) 2,51 (4 H, m), 1,80 (6 H, s)

25 CLEM: m/z 452 [M+H]⁺

[Ejemplo 312] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-18

30 9-(3-Metoxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 3-metoxipropina.

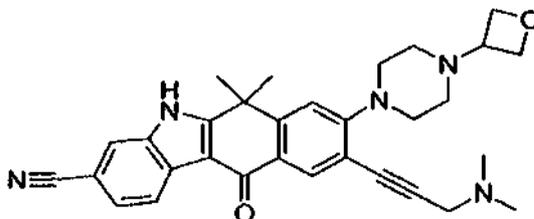
40 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1 H, s a), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,27 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,52-4,47 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 3,53-3,47 (1 H, m), 3,38 (4 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,51 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

[Ejemplo 313] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-19

5 9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y dimetil-prop-2-inilamina.

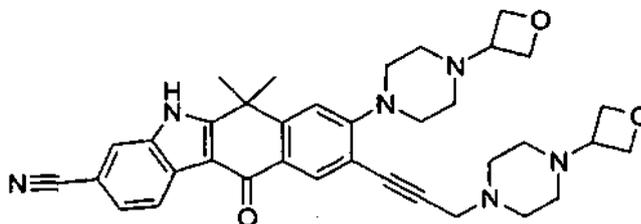
15 CLEM: m/z 508 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 314] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto F5-20

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3, 3-bromopropina y 4-oxetan-3-il-piperazina.

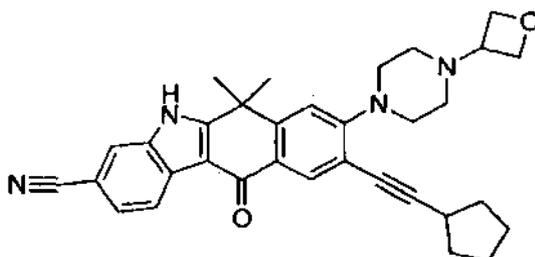
30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1 H, s), 4,60-4,42 (8 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,60-3,30 (6 H, m), 2,60-2,30 (12 H, m), 1,77 (6 H, s)

CLEM: m/z 605 [M+H]⁺

[Ejemplo 315] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto F5-21

9-Ciclopentil-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y ciclopentilacetileno.

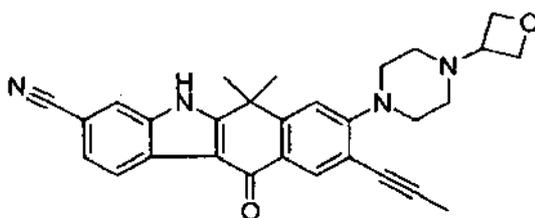
CLEM: m/z 519 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 316] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-22

10 6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y propina.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,37 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1 H, s), 4,70-4,77 (2 H, m), 4,62-4,68 (2 H, m), 3,57-3,63 (1 H, m), 3,38-3,45 (4 H, m), 2,54-2,61 (4 H, m), 2,10 (3 H, s), 1,79 (6 H, s)

20 CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

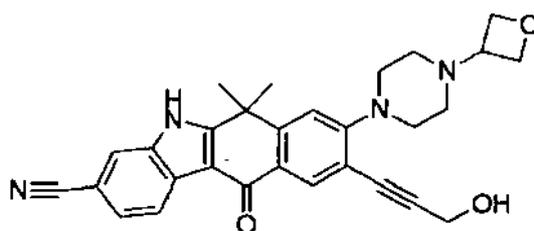
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 317] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto F5-23

30 9-(3-Hidroxiprop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el complejo TMS del compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y prop-2-inilosilano de trimetilo. Tratando el complejo de TMS resultante con fluoruro de tetrabutilamonio, se obtuvo el compuesto del título.

CLEM: m/z 481 [M+H]⁺

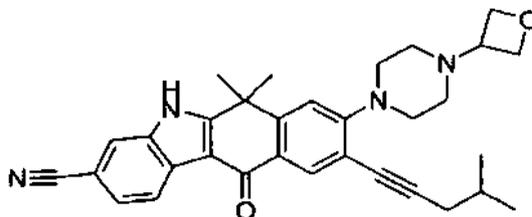
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

40

[Ejemplo 318] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-24

5 6,6-Dimetil-9-(4-metil-pent-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 4-metilpent-1-ina.

15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s a), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, m), 7,23 (1 H, s), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,51-4,46 (2 H, m), 3,51-3,47 (1 H, m), 3,37 (4 H, m), 2,46 (4 H, m), 2,41-2,39 (2 H, d, 5,94 Hz), 1,92-1,80 (1 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,01 (3 H, s)

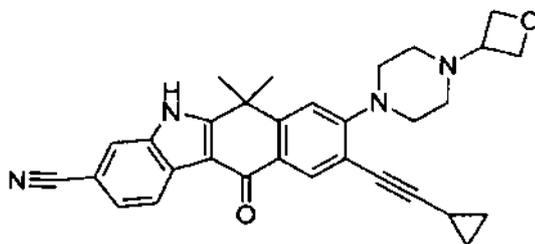
CLEM: m/z 507 [M+H]⁺

[Ejemplo 319] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto F5-25

9-Ciclopropetil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y etilciclopropano.

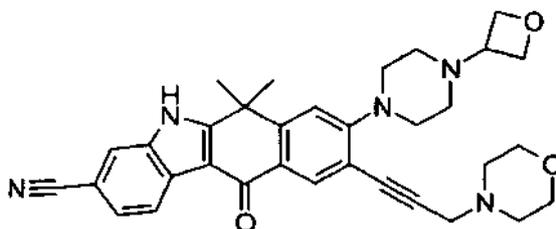
30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1 H, s a), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,62-7,58 (1 H, m), 7,21 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,51-4,47 (2 H, m), 3,53-3,48 (1 H, m), 3,34 (4 H, m), 2,46 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,64-1,58 (1 H, m), 0,97-0,89 (2 H, m), 0,76-0,70 (2 H, m)

35 CLEM: m/z 491 [M+H]⁺

[Ejemplo 320] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-26

40 6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3, 3-bromopropina y morfolina.

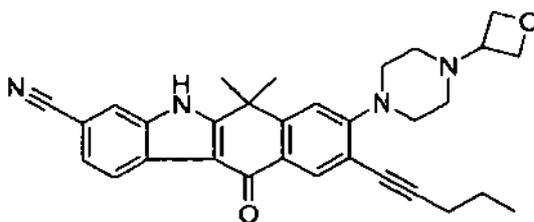
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1 H, s), 4,61-4,48 (4 H, m), 3,64-3,32 (11 H, m), 2,60-2,40 (8 H, m), 1,78 (6 H, s)

CLEM: m/z 550 [M+H]⁺

[Ejemplo 321] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-27

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 1-pentina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1 H, s a), 8,28 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,21 (1 H, s), 4,60-4,43 (4 H, m), 3,53-3,44 (1 H, m), 3,39-3,32 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,60-1,53 (4 H, m), 1,01 (3 H, t, 7,3 Hz)

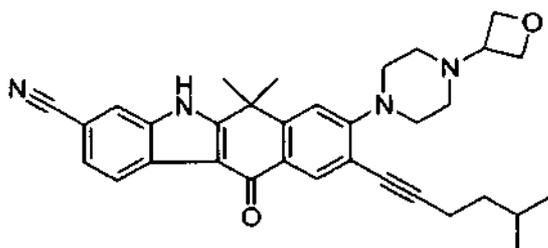
CLEM: m/z 493 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 322] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-28

6,6-Dimetil-9-(5-metil-hex-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 5-metilhex-1-ina.

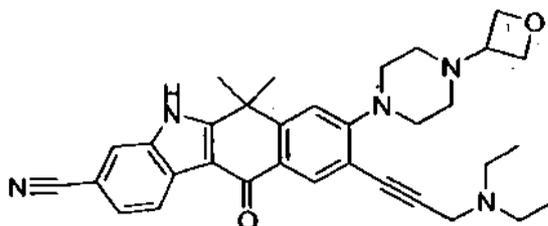
CLEM: m/z 521 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 323] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-29

5 9-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 3-dietilaminopropina.

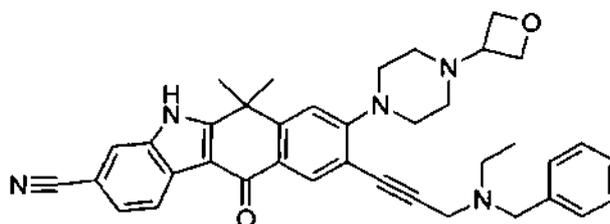
CLEM: m/z 536 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,13 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 324] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-30

20 9-[3-(Bencil-etil-amino)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 3-bencil-3-etilaminopropina.

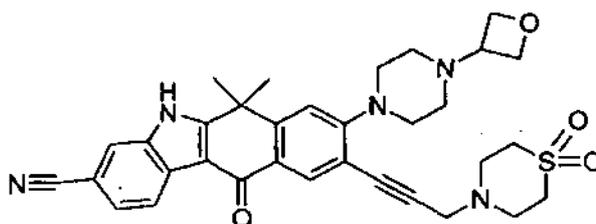
CLEM: m/z 584 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 325] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto F5-31

9-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 3-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-propina.

CLEM: m/z 598 [M+H]⁺

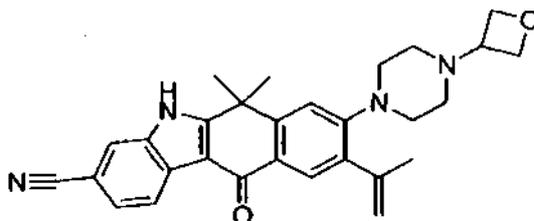
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 326] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-32

10

9-Isopronenil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 2-isopronenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

15

RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1 H, s), 5,24-5,20 (2 H, m), 4,81-4,68 (4 H, m), 3,66 (1 H, m), 3,30 (4 H, m), 2,57 (4 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,82 (6 H, s)

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

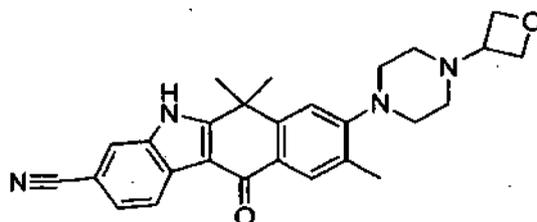
20

[Ejemplo 327] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-33

25

6,6,9-Trimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3.

30

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s a), 8,33-8,31 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,51-4,47 (2 H, m), 3,55-3,49 (1 H, m), 3,05 (4 H, m), 2,47 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,76 (6 H, s)

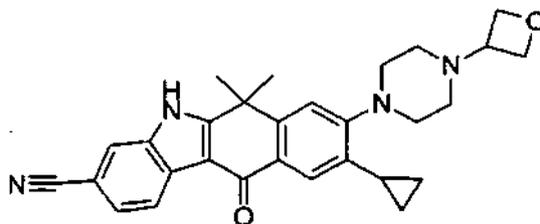
35

CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

[Ejemplo 328] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-34

5 9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-15-2 y oxetan-3-ona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32-8,29 (1 H, m), 8,00-7,99 (1 H, m), 7,62-7,58 (2 H, m), 7,32-7,31 (1 H, m), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,52-4,49 (2 H, m), 3,53 (1 H, s a), 3,18 (4 H, s a), 1,75 (6 H, s), 1,25-1,23 (1 H, m), 1,09-1,04 (2 H, m), 0,79-0,75 (2 H, m)

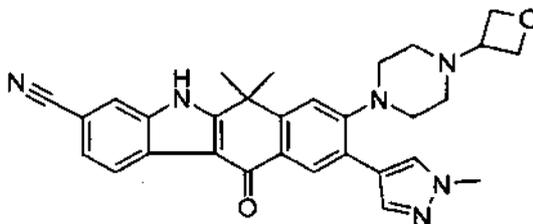
15 CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,74 min (condición de análisis W)

20 [Ejemplo 329] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-35

25 6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-3 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

CLEM: m/z 507 [M+H]⁺

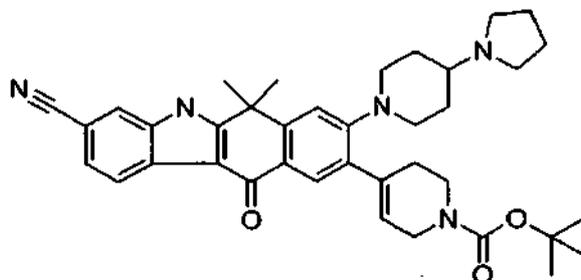
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

35

[Ejemplo 330] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-36-1

- 5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-[3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-2.

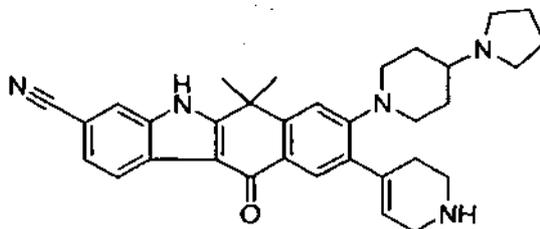
CLEM: m/z 621 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 331] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-36-2

- 20 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-36-1.

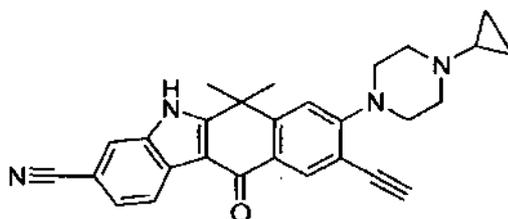
CLEM: m/z 520 [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 332] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto F5-37

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,76 (1 H, s a), 8,31 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,24 (1 H, s), 4,52 (1 H, s), 3,28-3,36 (4 H, m), 3,17 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 2,70-2,77 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 0,47 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 0,36 (2 H, d, J = 5,3 Hz).

5 CLEM: m/z 435 [M+H]⁺

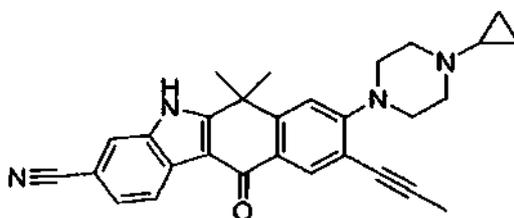
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 333] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto F5-38

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9 y propina.

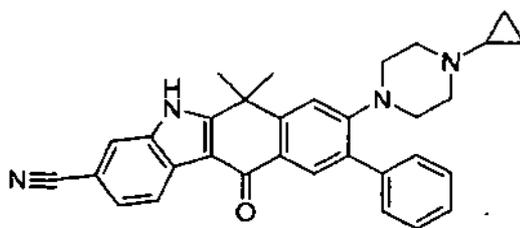
20 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,76 (1 H, s a), 8,31-8,28 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,60-7,57 (1 H, m), 7,19 (1 H, s), 3,29 (4 H, m), 2,74 (4 H, m), 2,55 (1 H, m), 2,13 (3 H, s), 1,75 (6 H, s), 0,51-0,43 (2 H, m), 0,38-0,32 (2 H, m)

25 CLEM: m/z 449 [M+H]⁺

[Ejemplo 334] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-39

30 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-fenil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9 y ácido fenilbórico.

CLEM: m/z 487 [M+H]⁺

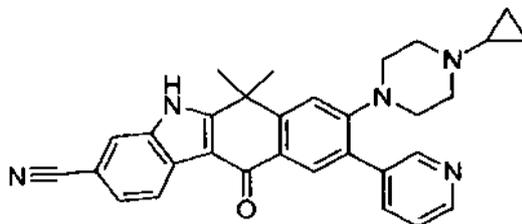
Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis U)

40

[Ejemplo 335] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-40

5 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-piridin-3-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9 y ácido piridin-3-bórico.

CLEM: m/z 488 [M+H]⁺

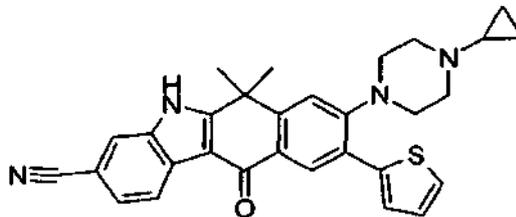
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 336] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-41

20 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-tiofeno-2-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9 y ácido tiofeno-2-bórico.

CLEM: m/z 493 [M+H]⁺

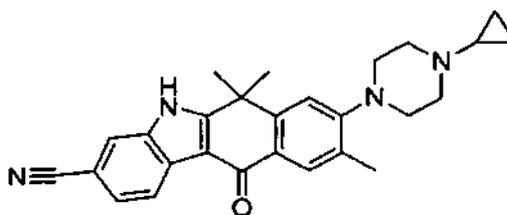
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 337] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-42

35 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-9.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s a), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,29 (1 H, s), 2,97 (4 H, m), 2,73 (4 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,76 (6 H, s), 1,64-1,58 (1 H, m), 0,50-0,44 (2 H, m), 0,37-0,32 (2 H, m)

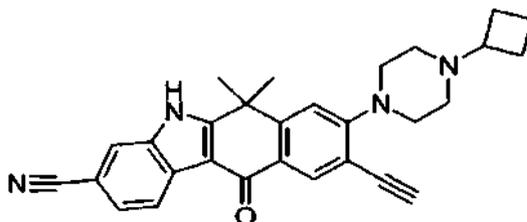
45

CLEM: m/z 425 [M+H]⁺

[Ejemplo 338] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto F5-43

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en MeCN (8 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto F4-10, 200 mg, 0,397 mmol), se le añadieron etinil-triisopropilsilano (268 mg, 3,0 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (39 mg, 0,2 equiv.), Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (11 mg, 0,1 equiv.) y carbonato de cesio (518 mg, 4,0 equiv.) y la mezcla se agitó y se calentó a condición de reflujo hasta que se completó la reacción. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-[(triisopropilsilanil)-etinil]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (179 mg, 74 %).

25 A la solución en THF (6 ml) del compuesto obtenido (179 mg, 0,295 mmol), se le añadió una solución 1 M de THF (710 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Tras la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, que después se lavó con agua destilada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se lavaron con un disolvente mezcla de etanol y agua destilada para obtener el compuesto del título (67 mg, 92 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,85 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,35 (1 H, s), 4,62 (1 H, s), 3,94-4,03 (2 H, m), 3,79-3,89 (1 H, m), 3,48-3,54 (2 H, m), 3,27-3,38 (2 H, m), 2,96-3,16 (2 H, m), 2,30-2,41 (2 H, m), 2,16-2,26 (2 H, m), 1,72-1,85 (8 H, m)

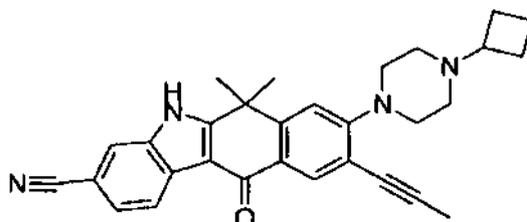
CLEM: m/z 449 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,69 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 339] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto F5-44

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-10 en atmósfera de gas propino.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,20 (1 H, s), 2,75-2,83 (1 H, m), 2,40-2,48 (4 H, m), 2,11 (3 H, s), 1,97-2,06 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,62-1,71 (2 H, m)

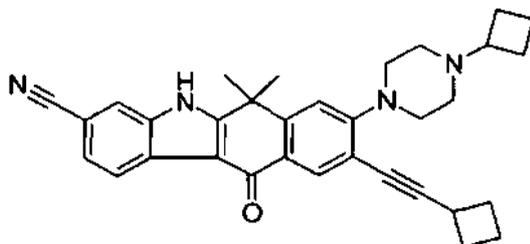
CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 340] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto F5-45

9-Ciclobutiletinil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F4-10 y etinilciclobutano.

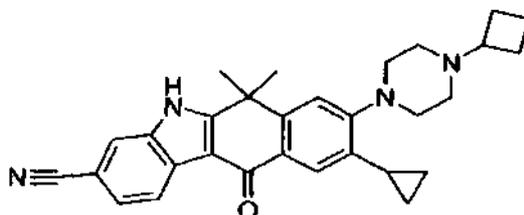
CLEM: m/z 503 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,85 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 341] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto F5-46

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-15-2 y ciclobutanona.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23 (1 H, d, 8 Hz), 7,92 (1 H, s a), 7,59 (1 H, s), 7,47 (1 H, s a, 8 Hz), 7,28 (1 H, s), 3,12 (4 H, s a), 2,80 (1 H, dddd, 8, 8, 8, 8 Hz), 2,20-2,13 (1 H, m), 2,01 (2 H, s a), 1,86-1,68 (10 H, m), 1,05 (2 H, d, 8 Hz), 0,76 (2 H, d, 4 Hz)

CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,79 min (condición de análisis W)

Sal del ácido clorhídrico del Compuesto F5-46

40 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se añadió en DMSO y ácido clorhídrico 6 N (1,05 equiv.) y se disolvió en la misma. Después de secarse en frío, la cristalización se realizó usando etanol que comprendía agua al 25 % para obtener sal del monoácido clorhídrico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,81 (1 H, s), 10,64 (1 H, s a), 8,32-8,29 (1 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,61-7,60 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 4,00-3,39 (6 H, m), 3,28-3,02 (3 H, m), 2,45-2,05 (5 H, m), 1,83-1,77 (8 H, m), 1,09-1,07 (2 H, m), 0,81-0,80 (2 H, m)

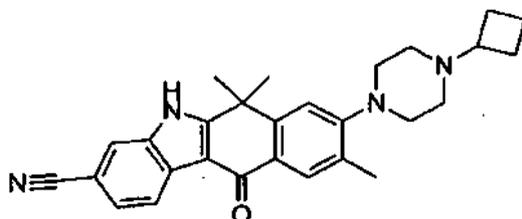
CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

50

[Ejemplo 342] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-47

5 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en N,N-dimetil formamida (1,5 ml)
9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto
F4-10, 50 mg, 0,099 mmol), se le añadieron boroxino de trimetilo (12 mg, 0,1 equiv.), *tetraquistrifenilfosfina* paladio
(39 mg, 0,2 equiv.), y carbonato potásico (41 mg, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. Tras la
15 finalización de la reacción, se añadió agua destilada a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de
etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración
y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna
sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (25 mg, 58 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 7,9 Hz),
7,30 (1 H, s), 2,96-3,04 (4 H, m), 2,76-2,84 (1 H, m), 2,39-2,48 (4 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,78-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s),
1,63-1,71 (2 H, m)

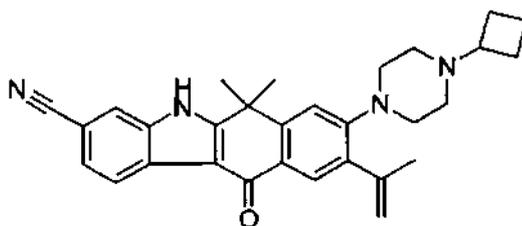
CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,66 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 343]

Compuesto F5-48 (Ejemplo de referencia)

30 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropenil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, el compuesto del título se preparó a
partir del Compuesto F4-10 y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

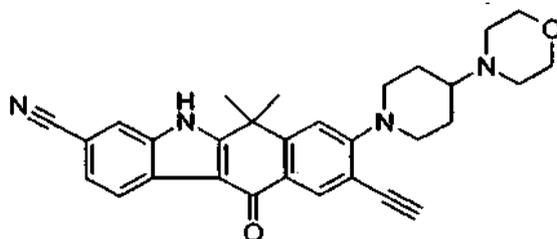
CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 344]

Compuesto F5-49

5 9-Etínil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-11.

CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

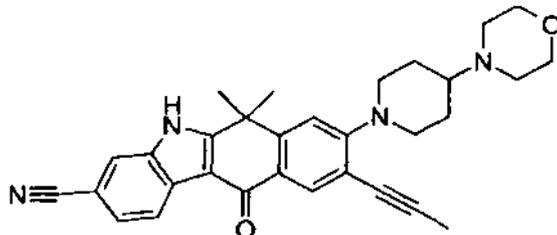
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 345] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F5-50

20 6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-11 y gas propino.

RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1 H, s), 4,01-3,96 (2 H, m), 3,78 (4 H, m), 2,88-2,84 (2 H, m), 2,68 (4 H, m), 2,16-1,73 (5 H, m), 2,16 (3 H, s), 1,80 (6 H, s)

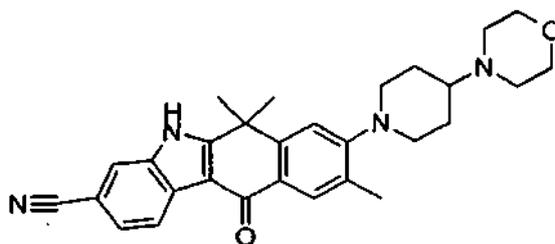
30

CLEM: m/z 493 [M+H]⁺

[Ejemplo 346] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto F5-51

6,6,9-Trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F3-11

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s a), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), 3,60 (4 H, m), 3,32-3,26 (2 H, m), 2,79-2,69 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,95-1,90 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,65-1,52 (2 H, m),

5 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

Sal del ácido metanosulfónico del Compuesto F5-51

10 Se añadió 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en DMSO y ácido metanosulfónico 2 N (1,05 equiv.) y se disolvió en la misma. Después de secarse en frío, la cristalización se realizó con etanol para obtener la sal del ácido metanosulfónico del 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

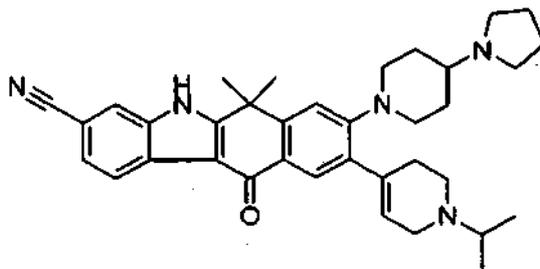
15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1 H, s a), 9,60 (1 H, s a), 8,33-8,31 (1 H, d, 9,8 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,61-7,59 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 4,07-4,04 (2 H, m), 3,73-3,67 (2 H, m), 3,55-3,40 (8 H, m), 3,32-3,26 (1 H, m), 2,70-2,60 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,95-1,90 (2 H, m), 1,75 (6 H, s)

CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

20 [Ejemplo 347] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-1

25 9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-36-2 y acetona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,68 (1 H, s a), 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,20 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 3,56-3,44 (2 H, m), 3,21-3,14 (2 H, m), 2,77-2,66 (5 H, m), 2,12-2,09 (1 H, m), 1,98-1,88 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,70-1,63 (1 H, m), 1,58-1,45 (2 H, m), 1,09-1,00 (6 H, m)

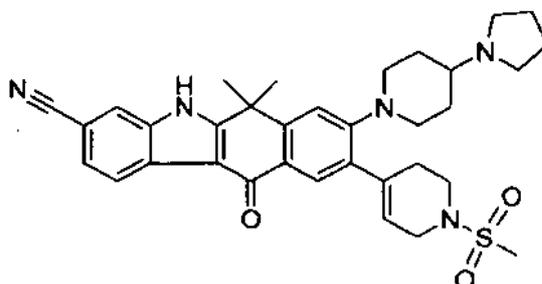
35 CLEM: m/z 563 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

40 Ejemplo 348] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-2

45 9-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-36-2.

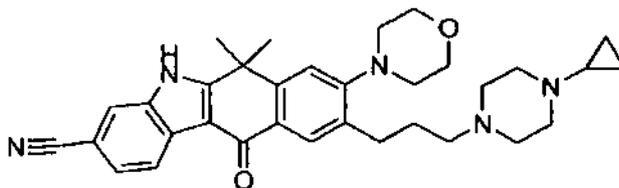
CLEM: m/z 598 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 349] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto F6-3

9-[3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il-propil)]-6,6-dimetil-8-morfotin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



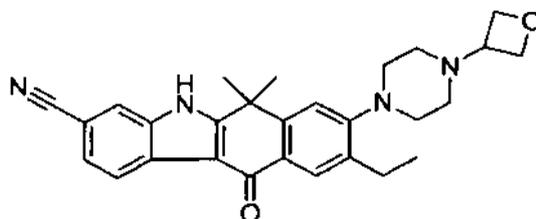
15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-10.

20 CLEM: m/z 538 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 350] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto F6-4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-16.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s a), 8,29 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,03-7,94 (2H, m), 7,59-7,55 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 4,59-4,47 (4 H, m), 3,53-5,47 (1 H, m), 3,03-2,97 (2 H, m), 2,73-2,62 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), l. 29-1,98 (3 H, m)

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

40 Sal del ácido clorhídrico del Compuesto F6-4

45 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se añadió en DMSO y ácido clorhídrico 6 N (1,05 equiv.) y se disolvió en la misma. Después de secarse en frío, la cristalización se realizó con etanol que comprendía agua al 25 % para obtener sal del monoácido clorhídrico del 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

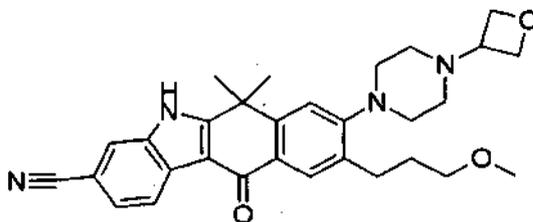
50 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1 H, s a), 11,59 (1 H, s a), 8,33-8,31 (1 H, m), 8,09 (1H, s), 8,02 (1 H, s), 7,63-7,61 (1 H, m), 7,39 (1 H, s), 4,91-4,60 (4 H, m a), 3,58-3,40 (1 H, m), 3,31-3,05 (8 H, m a), 2,73 (2 H, c., J = 7,3), 1,81 (6 H, s), 1,29 (3 H, t, J = 7,3)

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

[Ejemplo 351] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-5

5 9-(3-Metoxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-18.

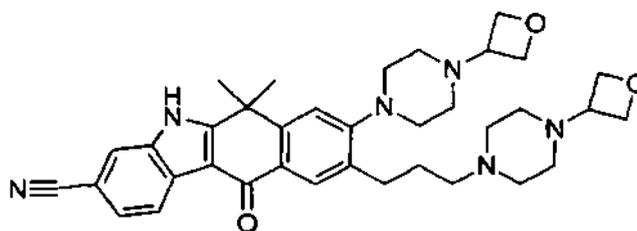
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (1 H, s a), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,42 (1 H, s), 4,61-4,56 (2 H, m), 4,51-4,46 (2 H, m), 3,53-3,47 (1 H, m), 3,42-3,37 (2 H, m), 3,02 (4 H, m), 2,75-2,68 (2 H, m), 2,51 (4 H, m), 1,93-1,82 (2 H, m), 1,76 (6 H, s)

15 CLEM: m/z 499 [M+H]⁺

[Ejemplo 352] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto F6-6

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-propil]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-20.

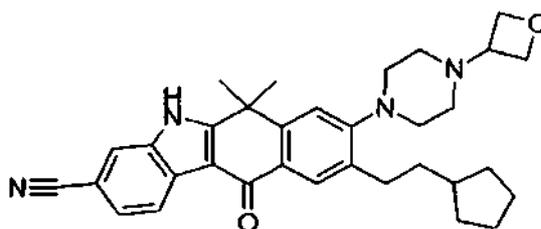
30 CLEM: m/z 609 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 353] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto F6-7

9-(2-Ciclopentil-etil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-21.

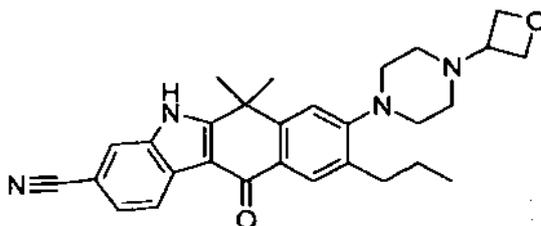
CLEM: m/z 523 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 354] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-8

10 6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-22.

15 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,59 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, s), 4,51 (4 H, dt, J = 27,7, 6,3 Hz), 3,55-3,49 (1 H, m), 3,02-2,96 (4 H, m), 2,63 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,47-2,41 (4 H, m), 1,73 (6 H, s), 1,70-1,61 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

20 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

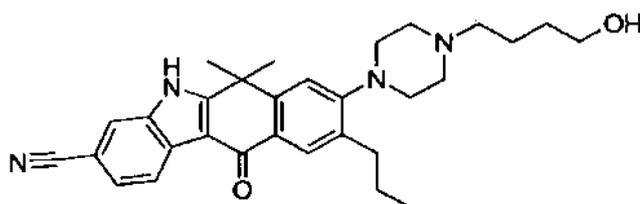
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 355] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto F6-9

8-[4-(4-Hidroxi-butyl)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto F6-8.

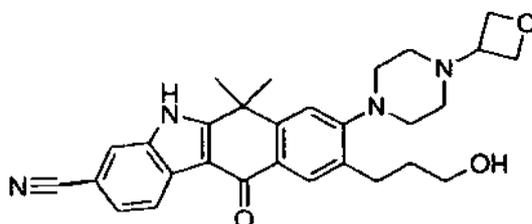
35 CLEM: m/z 485 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 356] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto F6-10

9-(3-Hidroxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-23.

CLEM: m/z 499 [M+H]⁺

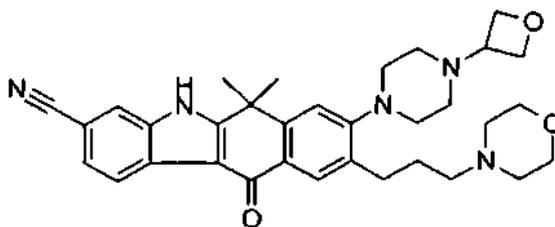
5

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 357] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto F6-11

6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-propil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-26.

20 CLEM: m/z 554 [M+H]⁺

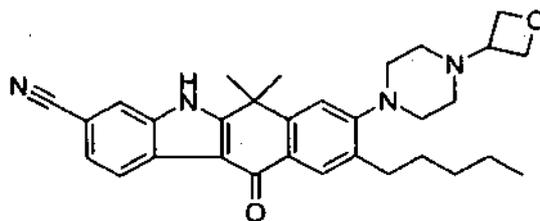
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 358] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto F6-12

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pentil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-27.

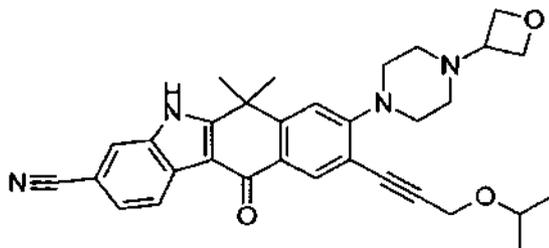
35 CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 359] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-13

5 9-(3-Isopropoxi-prop-1-ynil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-23 y 2-bromopropano.

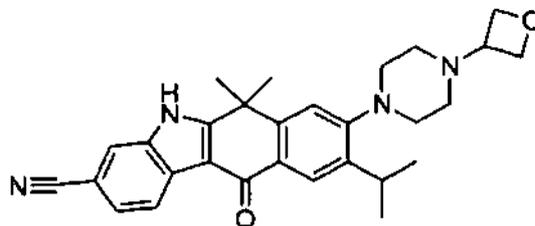
15 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1 H, s), 4,80-4,68 (4 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,95 (1 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,46 (4 H, m), 2,62 (4H, m), 1,82 (6 H, s), 1,24 (6 H, d, J = 7,0 Hz)

CLEM: m/z 523 [M+H]⁺

[Ejemplo 360] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto F6-14

9-Isopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-32.

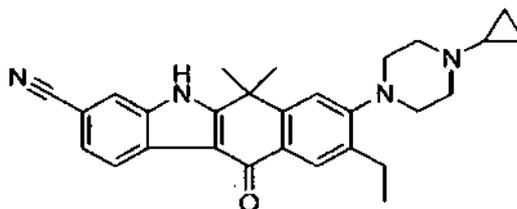
30 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,44 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1 H, s), 4,82-4,70 (4 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,13-3,09 (4 H, m), 2,64-2,62 (4 H, m), 1,81 (6 H, s), 1,31 (6 H, d, J = 7,0 Hz)

35 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

[Ejemplo 361] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-15

40 8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó

a partir del Compuesto F5-37.

CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

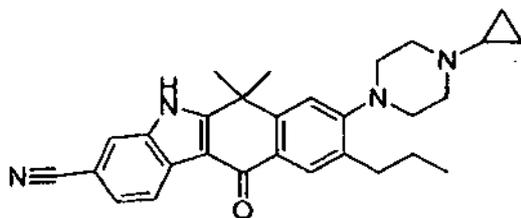
5 Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 362] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-16

10

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-38.

CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

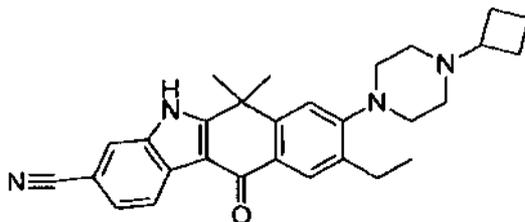
20 Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 363] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-17

25

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-43.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s), 3,78-3,88 (1 H, m), 3,79-3,89 (1 H, m), 3,48-3,54 (2 H, m), 3,40-3,47 (2 H, m), 3,30-3,39 (2 H, m), 3,02-3,24 (4 H, m), 2,73 (2 H, c, 7,3 Hz), 2,30-2,41 (2 H, m), 2,17-2,26 (2 H, m), 1,71-1,86 (8 H, m), l. 29 (3 H, t, 7,3 Hz)
 35 CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

40 Sal del ácido metanosulfónico del Compuesto F6-17

Se disolvió 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en 6 volúmenes de DMF a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido metanosulfónico (2 M, 1,05 equiv.). La solución resultante se añadió gota a gota a 60 volúmenes de acetonitrilo, y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener sal del ácido monometanosulfónico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s), 8,31 (1 H, J = 8,4 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s), 3,58-2,84 (10 H, m), 2,71 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 2,34 (3 H, s), 2,20-2,04 (4 H, m), 1,76-1,68 (8 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

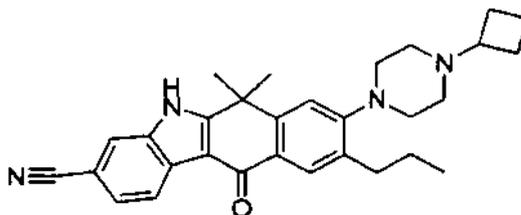
50

FABMS: m/z 453 [M+H]⁺

[Ejemplo 364] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto F6-18

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-44.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,39 (1 H, s), 2,92-3,02 (4 H, m), 2,75-2,84 (1 H, m), 2,65 (2 H, t, 7,3 Hz), 2,38-2,48 (4 H, m), 1,96-2,06 (2 H, m), 1,78-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,62-1,73 (4 H, m), 0,97 (3 H, t, 7,3 Hz)

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

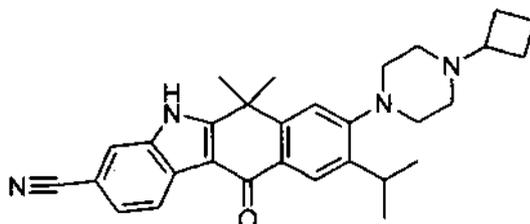
20 Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 365] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-19

25

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-48.

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

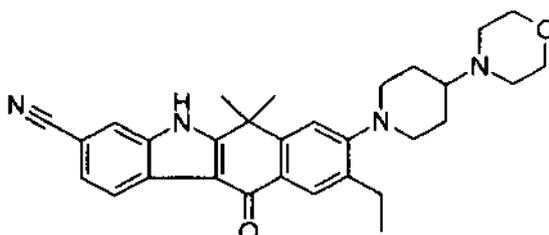
35 Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 366]

Compuesto F6-20

40

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-49.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1 H, s), 3,64-3,57 (4 H, m), 3,27-3,18 (2 H, m), 2,82-2,66 (4 H, m), 2,39-2,28 (1 H, m), 1,96-1,87 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,69-1,53 (2 H, m), 1,29 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

10 Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

Sal del ácido clorhídrico del Compuesto F6-20

15 Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en una solución mezcla de metiletil cetona (10 volúmenes), agua (4 volúmenes) y ácido acético (3 volúmenes) a 60 °C. A la solución disuelta, se le añadió gota a gota ácido clorhídrico (2 N) (1 volumen). Después de agitar a 60 °C durante 30 min, se añadió gota a gota etanol (25 volúmenes). El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener sal del monoácido clorhídrico de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

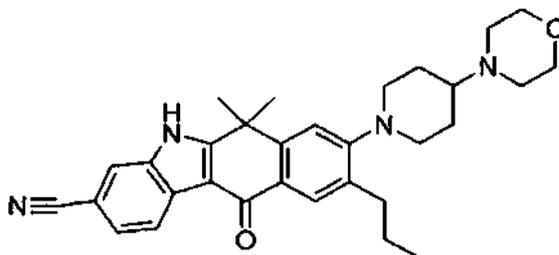
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 10,57 (1 H, s a), 8,30 (1 H, J = 8,4 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1 H, s), 4,02-3,99 (2 H, m), 3,84-3,78 (2 H, m), 3,51-3,48 (2 H, m), 3,15-3,13 (1 H, s), 2,83-2,73 (2 H, s), 2,71-2,67 (2 H, s), 2,23-2,20 (2 H, m), 1,94-1,83 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz)

25 FABMS: m/z 483 [M+H]⁺

[Ejemplo 367] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-21

30 6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto F5-50.

40 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ: 8,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,31 (1 H, s), 3,77 (4 H, m), 3,32 (2 H, m), 2,86-2,66 (8 H, m), 2,43-2,05 (3 H, m), 1,79 (6 H, s), 1,79-1,66 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

[Ejemplo 368] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto G2

8-Metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[B]fluoreno



50 Se disolvieron 2-hidrazinopiridina (1,3 g, 11,8 mmol) y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,4 g, 11,8 mmol) en NMP (60 ml) y se agitó a 190 °C durante 48 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre

55

gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 101 mg, 3 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,53 (1 H, s), 8,16 - 8,12 (1 H, m), 7,84 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (1 H, s), 7,03-6,98 (1 H, m), 6,85-6,81 (1 H, m), 3,96 (2 H, s), 3,77 (3 H, s), 1,64 (6 H, s)

5

CLEM: m/z 279 [M+H]⁺

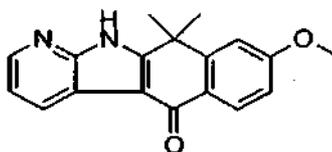
Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis U)

10 [Ejemplo 369] (Ejemplo de referencia)

Compuesto G3

8-Metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona

15



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto G2.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,95 (1 H, s a), 8,78 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,04-7,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 1,98 (6 H, s)

CLEM: m/z 293 [M+H]⁺

25

Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 370] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto G4

8-Hidroxí-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona

35

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto G3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,12 (1 H, s), 6,93 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 1,71 (6 H, s)

40

CLEM: m/z 279 [M+H]⁺

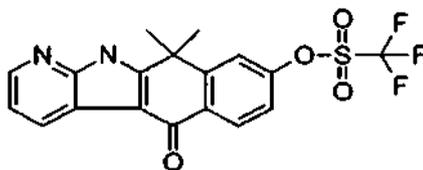
Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 371] (Ejemplo de referencia)

Compuesto G5

5 10,10-Dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto G4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,60-8,52 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,46-7,40 (2 H, m), 2,01 (6 H, s)

15 CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

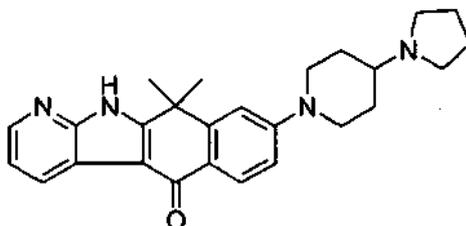
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 372] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto G6

10,10-Dimetil-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto G5 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 13,12 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,06-6,98 (2 H, m), 3,96-3,88 (2 H, m), 3,02-3,92 (2H, m), 2,69-2,60 (4 H, m), 2,32-2,23 (1 H, m), 2,09-2,00 (4 H, m), 1,92 (6 H, s), 1,26-1,19 (4 H, m)

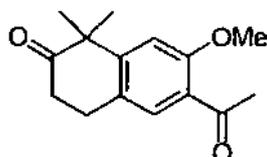
35 CLEM: m/z 415 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 373] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto H1

6-Acetil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



45

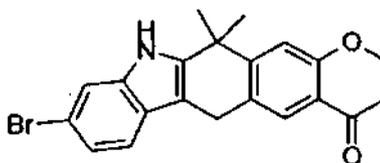
A la solución en diclorometano (70 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 3 g, 14,7 mmol), se le añadieron anhídrido acético (1,7 ml, 1,2 equiv.) y una solución de cloruro de aluminio-nitrobenzoceno (1 M, 44 ml, 3 equiv.) a 0 °C, y se agitó durante 3 h. A partir de entonces, la solución de reacción se añadió con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica

se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

5 [Ejemplo 374] (Ejemplo de referencia)

Compuesto H2-1

10 1-(3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H1 y (3-bromo-fenil)-hidrazina.

15

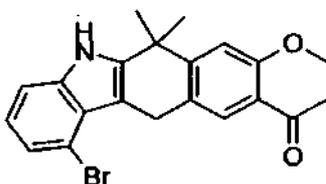
CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

20 [Ejemplo 375] (Ejemplo de referencia)

Compuesto H2-2

25 1-(1-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto H2-1.

30 CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

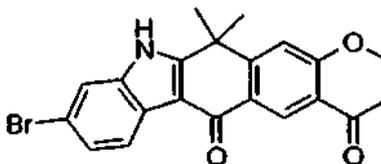
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 376] (Ejemplo de referencia)

35

Compuesto H3

9-Acetil-3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H2.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (6 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,06 (3 H, s), 7,38 (1 H, dd, 8,39 Hz, 1,91 Hz), 7,51 (1 H, s), 7,67 (1 H, s a, 1,53 Hz), 8,10 (1 H, d, 8,39 Hz), 8,41 (1 H, s), 12,3 (1 H, s)

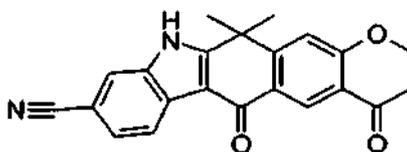
CLEM: m/z 412, 414 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 377] (Ejemplo de referencia)

Compuesto H4

5 9-Acetil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H3.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83 (6 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,07 (3 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 8,77 Hz), 8,42 (1 H, s), 12,8 (1 H, s).

15 CLEM: m/z 359 [M+H]⁺

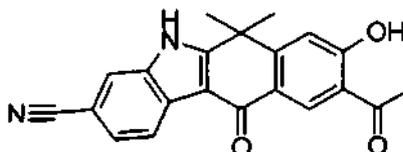
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 378] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto H5

9-Acetil-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En las mismas condiciones como el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H4.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (6 H, s), 2,75 (3 H, s), 7,43 (1 H, s), 7, H, s), 8,32 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,67 (1 H, s), 12,2 (1 H, s), 12,8 (1 H, s).

CLEM: m/z 345 [M+H]⁺

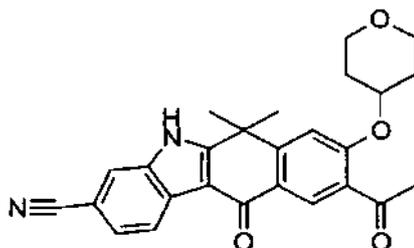
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

35

[Ejemplo 379] (Ejemplo de referencia)

Compuesto H6-1

40 9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H5 y tetrahidropiran-4-ol.

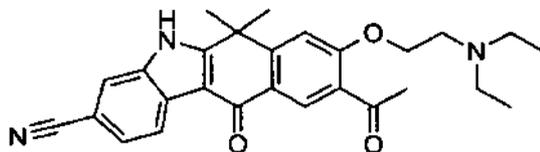
CLEM: m/z 429 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 380] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto H6-2

9-Acetil-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H5.

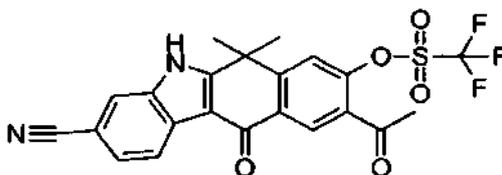
CLEM: m/z 444 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 381] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto H7

9-Acetil-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



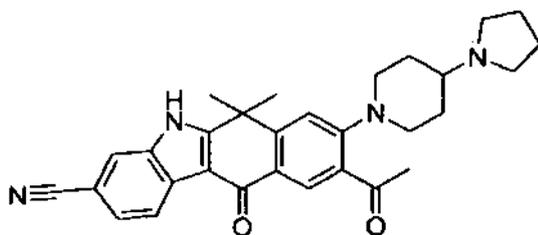
25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H5.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83 (6 H, s), 2,74 (3 H, s), 7,68 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,53 Hz), 8,08 (2 H, s), 8,33 (1 H, d, 8,77 Hz), 8,79 (1 H, s), 12,9 (1 H, s).

[Ejemplo 382] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto H8-1

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65 (2 H, m), 1,69 (4 H, s), 1,79 (6 H, s), 1,95 (2 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,54 (4 H, s), 2,59 (3 H, s), 2,93 (2 H, t, 11,8 Hz), 3,37 (2 H, m), 7,36 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,01), 8,01 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 8,39), 12,7 (1 H, s).

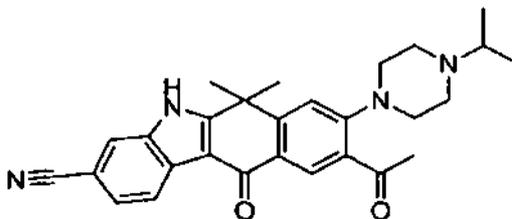
CLEM: m/z 481 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 383] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto H8-2

9-Acetil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H7.

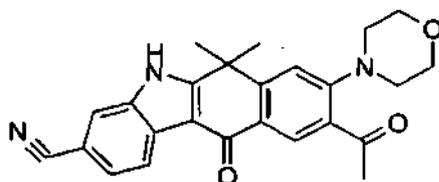
CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 384] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto H8-3

9-Acetil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H7 y morfolina.

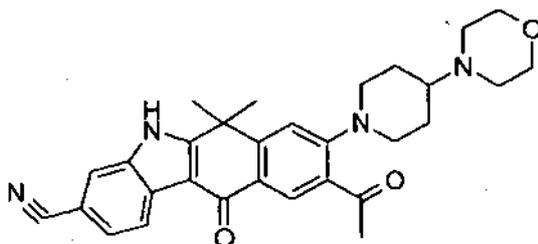
CLEM: m/z 414 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,11 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 385] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto H8-4

9-Acetil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H7 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

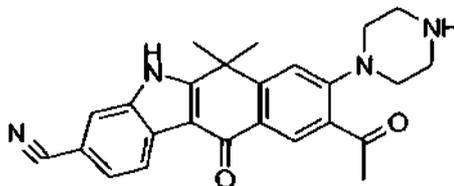
45

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 386] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto H8-5

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H7 y piperazina.

CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

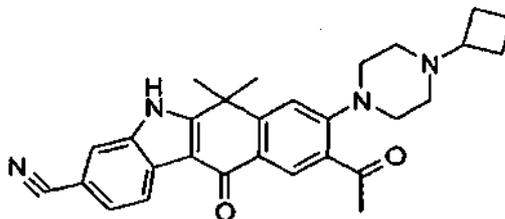
15

Tiempo de retención de HPLC: 1,71 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 387] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto H9-1

9-Acetil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H8-5 y ciclobutanona.

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

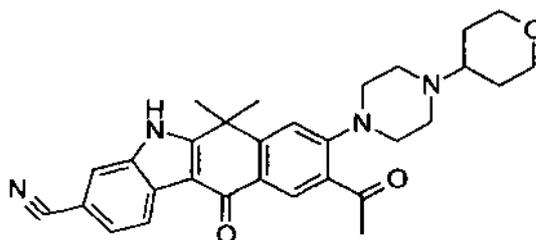
30

Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 388] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto H9-2

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-beno[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto H8-5 y tetrahidropiran-4-ona.

CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

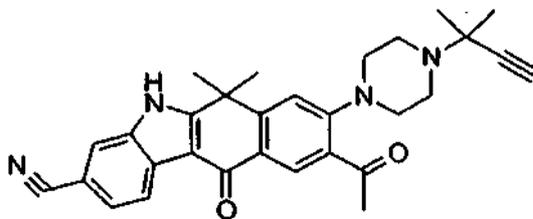
45

Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 389] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto H9-3

9-Acetil-8-[4-(1,1-dimetil-prop-2-inil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 A la solución en THF anhidro (0,5 ml) de 9-acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto H8-5, 25 mg, 0,06 mmol), se le añadieron 3-cloro-3-metil-but-1-ina (0,013 ml, 0,12 mmol), cloruro de cobre (I) (0,6 mg, 0,006 mmol) y trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por amino cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 9,8 mg, 35 %).

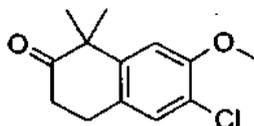
CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 390] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto I1-1

6-Cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



30 Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 3,37 g, 16,5 mmol) en CH₃CN (82 ml), se añadió NCS (2,42 g, 1,1 equiv.) y se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró y el compuesto diana se obtuvo después de la concentración a presión reducida (sustancia oleosa de color amarillo, 4,45 g).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,16 (1 H, s), 6,85 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,00 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,65 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6 H, s).

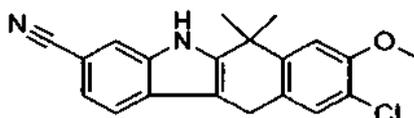
40 CLEM: m/z 239 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 391] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto I1-2

9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



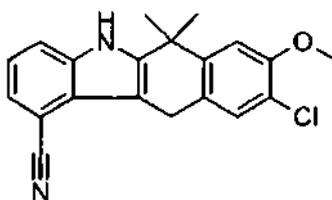
50

Se disolvieron 6-cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto I1-1, 4,45 g, 16,5 mmol) y 3-hidrazinobenzonitrilo (2,63 g, 1,2 equiv.) en TFA (91 ml), y se agitó a 90 °C durante 3 h. De acuerdo con la concentración a presión reducida, se retiró TFA y los residuos se añadieron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se añadieron con acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla con I1-3 (polvo de color rojo, 6,46 g).

5 [Ejemplo 392] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I1-3

15 9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto I1-2.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,66 (1 H, s), 7,65-7,69 (1 H, m), 7,44-7,48 (1 H, m), 7,39 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,17-7,23 (1 H, m), 4,21 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 1,69 (6 H, s).

CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

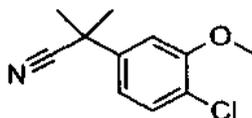
25 Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 393] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I2-1

30

2-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



35 Se disolvieron 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-benceno (4,3 g, 26,78 mmol) e isobutironitrilo (9,61 ml, 4,0 equiv.) en tolueno (9,0 ml), se añadió KHMDS (80 ml, solución 0,5 M en tolueno) y se agitó a 65 °C durante 2 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con MTBE. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,72 g, 31 %).

40

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 3,95 (3 H, s), 1,73 (6 H, s).

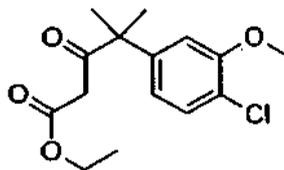
45

Tiempo de retención de HPLC: 2,33 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 394] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I2-2

5 Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K3, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I2-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,42 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,86 (1 H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,01 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,87 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 1,44 (6 H, s), 1,12 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

15 CLEM: m/z 299, 301 [M+H]⁺

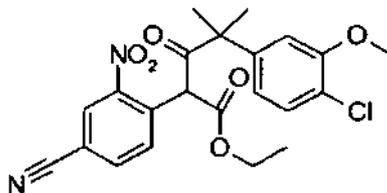
Tiempo de retención de HPLC: 2,52, 3,05 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 395] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto I2-3

Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



25

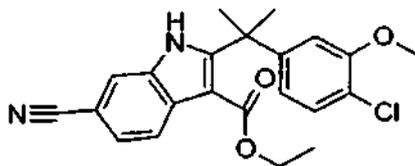
En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K4, el compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto a partir del Compuesto I2-2.

30 [Ejemplo 396] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I2-4

Éster etílico del ácido 2-[1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico

35



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K5, el compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto I2-3.

CLEM: m/z 397, 399 [M+H]⁺

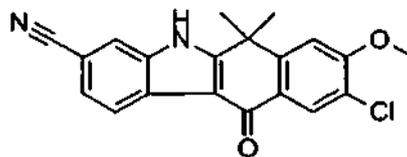
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 397] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I3

5 9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 (Método 1) En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto I1-2.

(Método 2) En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto L8-1, el compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto I2-4.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 8,12 (1 H, s), 8,00-8,02 (1 H, m), 7,58-7,63 (1 H, m), 7,51 (1 H, s), 4,03 (3 H, s), 1,80 (6 H, s).

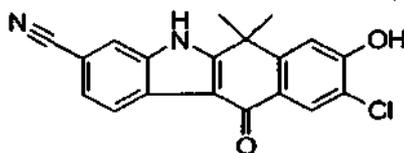
CLEM: m/z 351 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 398] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I4

25 9-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I3.

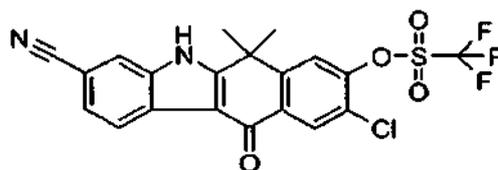
CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 399] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 15

40 9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I4.

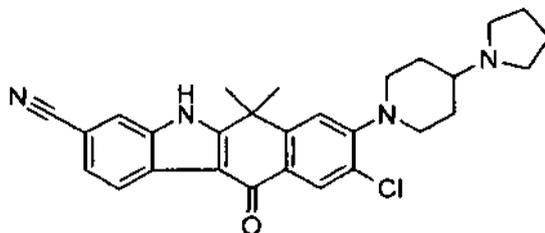
CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 400] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I6-1

5 9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I5 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

CLEM: m/z 473 [M+H]⁺

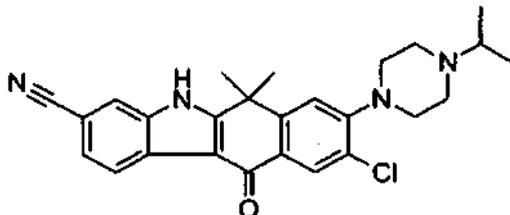
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 401] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I6-2

20 9-Cloro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I5.

CLEM: m/z 447 [M+H]⁺

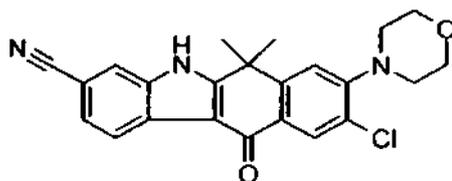
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 402] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I6-3

35 9-Cloro-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir de I5 y morfolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 8,0 Hz), 7,45 (1 H, s), 3,75-3,81 (4 H, m), 3,13-3,19 (4 H, m), 1,76 (6 H, s)

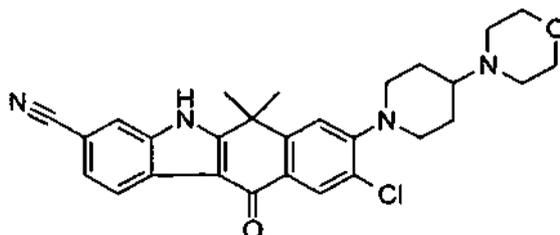
45 CLEM: m/z 406 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 403] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto I6-4

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 15 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 8,0 Hz), 7,41 (1 H, s), 3,55-3,62 (4 H, m), 3,47-3,56 (4H, m), 2,75-2,86 (2 H, m), 2,45-2,55 (4 H, m), 2,28-2,39 (1 H, m), 1,86-1,96 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,52-1,66 (2 H, m)

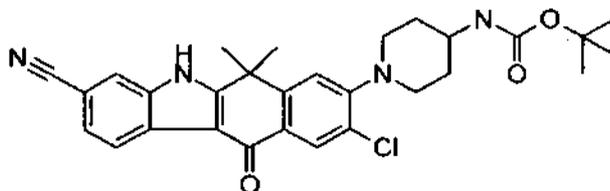
CLEM: m/z 489 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 404] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto I6-5-1

Éster *tert*-butílico del ácido [1-(9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbámico



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I5 y éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico.

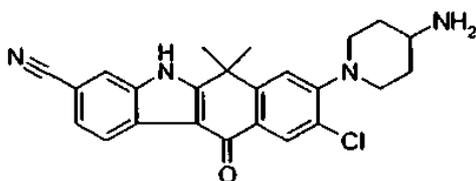
CLEM: m/z 519 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,27 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 405] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto I6-5-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 16-5-1.

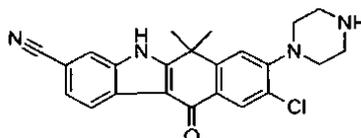
CLEM: m/z 419 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 406]

10 Compuesto I6-6 (Ejemplo de referencia)

9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 15 y piperazina.

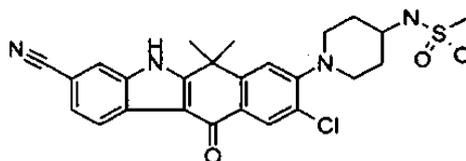
CLEM: m/z 405 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 407] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto I7-1

N-[1-(9-Cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I6-5-2.

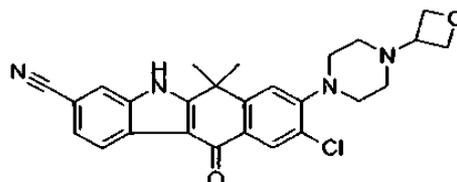
CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 408] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto I7-2

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I5 y 1-oxetan-3-il-piperazina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 8,07-8,09 (1 H, s), 7,99-8,02 (1 H, m), 7,59-7,62 (1 H, m), 7,44-7,46 (1 H, s), 4,54-4,60 (2 H, m), 4,44-4,51 (2 H, m), 3,47-3,55 (1 H, m), 3,16-3,24 (4 H, m), 2,40-2,55 (4 H, m), 1,77 (6H, s)

50

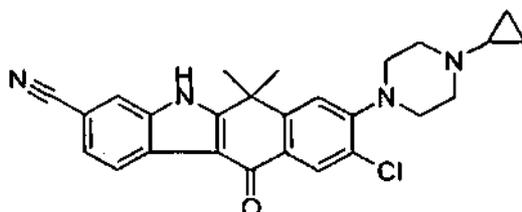
CLEM: m/z 461 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

5 [Ejemplo 409] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I7-3

10 9-Cloro-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 15 y 1-ciclopropilpiperazina.

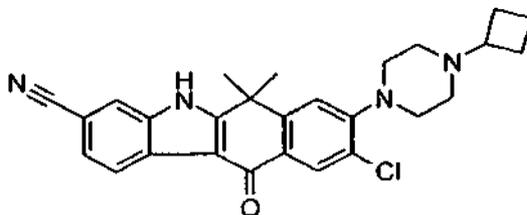
CLEM: m/z 445 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 410] (Ejemplo de referencia)

Compuesto I7-4

25 9-Cloro-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto I6-6 y ciclobutanona.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,44 (1 H, s), 3,17-3,15 (4 H, m), 2,83-2,76 (1 H, m), 2,47-2,44 (4 H, m), 2,04-1,97 (2 H, m), 1,82 (2 H, t, 9,8 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,70-1,63 (2 H, m)

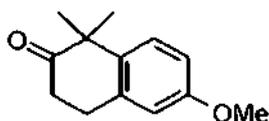
CLEM: m/z 459, 461 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

40 [Ejemplo 411] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J2

6-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A2, el compuesto del título se preparó a partir de 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y yodometano.

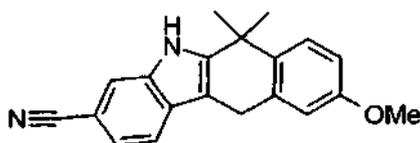
CLEM: m/z 205 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,54 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 412] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J3-1

10 9-Metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J2 y 3-hidrazino-benzonitrilo.

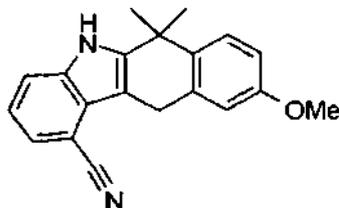
CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 413] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J3-2

25 9-Metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



El Compuesto J3-2 se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto J3-1.

CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

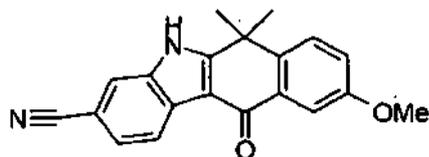
30

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 414] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto J4

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J3-1 y Compuesto J3-2 (mixture).

45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,79 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 3,87 (3 H, s), 1,74 (6 H, s).

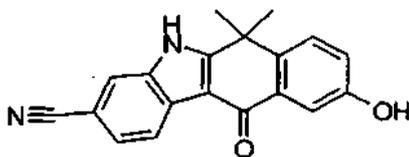
CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 415] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J5

5 9-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J4.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,75 (1 H, s), 9,77 (1 H, s), 8,32 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 1,72 (6 H, s).

15 CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

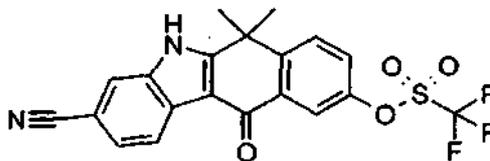
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 416] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto J6

3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J5.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,95 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (2 H, m), 8,05 (1 H, s), 7,87 (1 H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 1,80 (6 H, s).

CLEM: m/z 435 [M+H]⁺

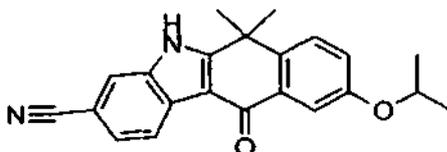
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 417] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-1

40

9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J4 e isopropanol.

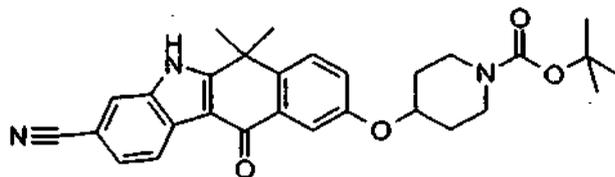
CLEM: m/z 345 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 3,87 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 418] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-2-1

- 5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J5.

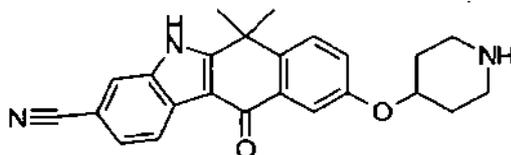
CLEM: m/z 486 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 4,15 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 419] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-2-2

- 20 6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-2-1.

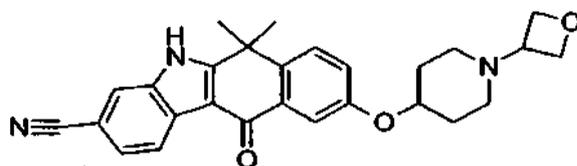
CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 420] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-2-3

- 35 6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-2-2 y oxetan-3-ona.

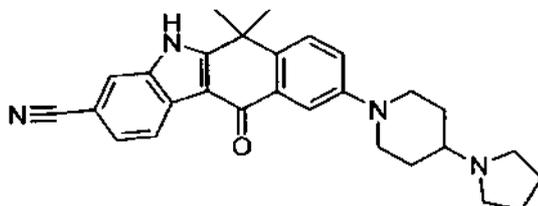
CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

- 45 Tiempo de retención de HPLC: 2,61 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 421] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-3

5 6,6-Dimetil-11-oxo-9-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,12 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 9,1,2,8 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,76 (2 H, t, J = 12,2 Hz), 2,14 (2 H, d, J = 10,9 Hz), 1,91 (4 H, a), 1,74 (6 H, s).

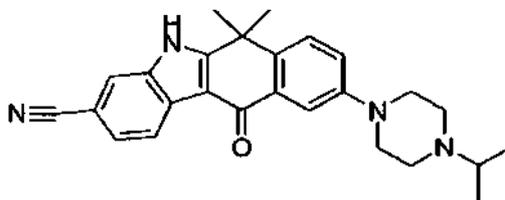
15 CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 422] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-4

25 9-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6 y 1-isopropil-piperazina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,66 (3 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 3,21 (4 H, a), 2,66 (5 H, m), 1,72 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, J = 6,3 Hz).

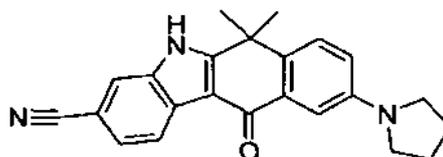
35 CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 423] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto J7-5

6,6-Dimetil-11-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6 y pirrolidina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,24 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 3,31 (4 H, t, J = 6,3 Hz), 1,99 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 1,67 (6 H, s).

5 CLEM: m/z 356 [M+H]⁺

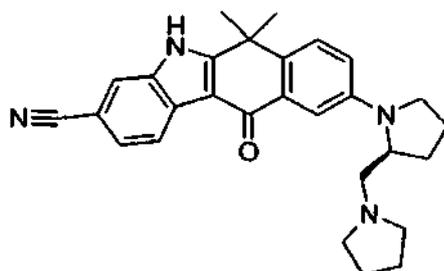
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 424] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto J7-6

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((S)-2-pirrolidin-1-il metil-pirrolidin-1-il)-6,11- dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6 y (S)-2-pirrolidin-1-il metil-pirrolidina.

20 CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

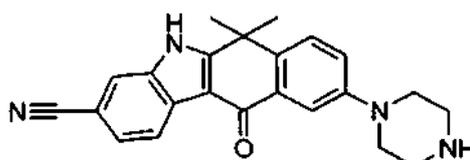
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 425] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto J7-7

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6 y piperazina.

35 CLEM: m/z 371 [M+H]⁺

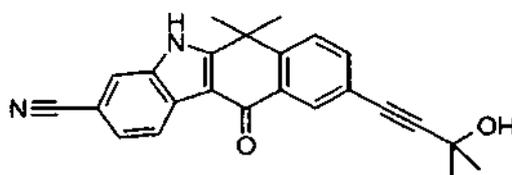
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 426] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto J7-8

9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6.

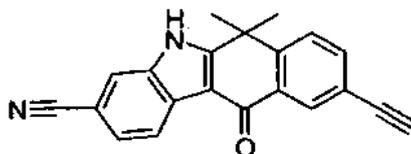
CLEM: m/z 369 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,16 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 427] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-9

9-Etínil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-8.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,31 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 4,31 (1 H, s), 1,77 (6 H, s).

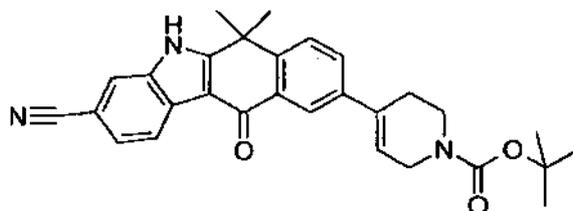
CLEM: m/z 311 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 428] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-10-1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6.

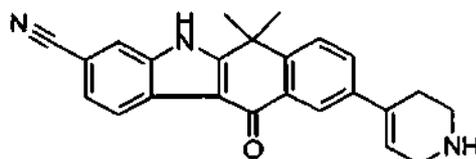
CLEM: m/z 468 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 429] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-10-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-1.

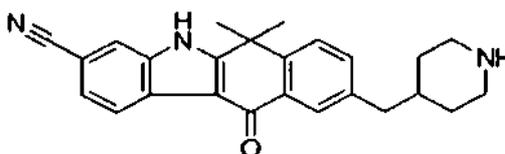
CLEM: m/z 368 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 430] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-11-1

9-(Piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-25-1 y Compuesto B2-25-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J6.

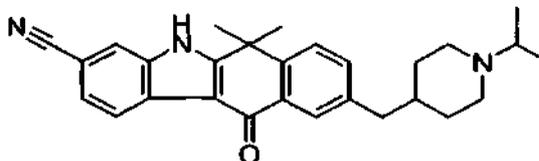
CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 431] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-11-2

9-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-11-1 y acetona.

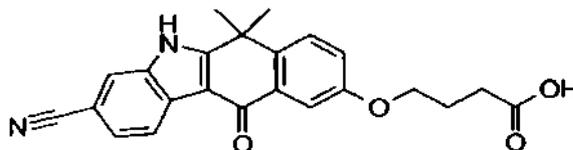
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, 1,8 Hz), 7,79 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,61 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,51-7,49 (1 H, m), 2,74 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,64-2,60 (3 H, m), 2,04 (2 H, t, 10,7 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,60-1,51 (3 H, m), 1,23-1,14 (2 H, m), 0,94 (6 H, d, 6,7 Hz)

CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

[Ejemplo 432] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-12

Ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico



Se disolvieron 9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto J5, 30 mg, 0,099 mmol), éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (24,9 ml, 0,198 mmol) y carbonato de cesio (64,5 mg, 0,198 mmol) en DMA (0,20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución de reacción se le añadió agua, que después se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido de color amarillo obtenido después de la concentración a presión reducida se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH) para obtener éster metílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico como un intermedio.

5 El intermedio se disolvió en MeOH (0,50 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (6 mol/l) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se añadió con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentración a presión reducida, sólido de color blanco se obtuvo, que después se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (19,0 mg, 70 %).

10 CLEM: m/z 389 [M+H]⁺

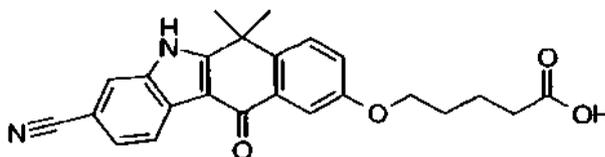
Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 433] (Ejemplo de referencia)

15

Compuesto J7-13

Ácido 5-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-pentanoico



20

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto J7-12, se hicieron reaccionar el Compuesto J5 y éster metílico del ácido 5-bromo-pentanoico para obtener el compuesto diana (19,5 mg, 64 %).

25 CLEM: m/z 403 [M+H]⁺

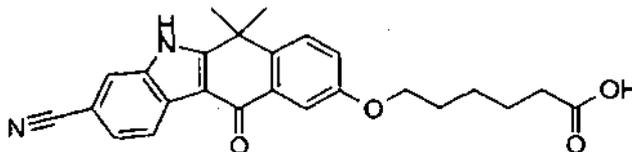
Tiempo de retención de HPLC: 2,49 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 434] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto J7-14

Ácido 6-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-hexanoico



35

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto J7-12, se hicieron reaccionar el Compuesto J5 y éster etílico del ácido 6-bromo-hexanoico para obtener el compuesto diana (19,6 mg, 66 %).

40 CLEM: m/z 417 [M+H]⁺

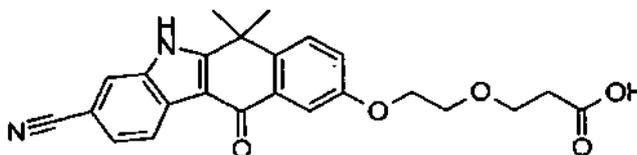
Tiempo de retención de HPLC: 2,61 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 435] (Ejemplo de referencia)

45

Compuesto J7-15

Ácido 3-[3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi]-etoxi]-propiónico



50

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1-, se hicieron reaccionar el Compuesto JJ2 y éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-propiónico para obtener éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-etoxi]-propiónico.

- 5 El resultante se disolvió en DMA (0,30 ml), se añadió cianuro de cobre (25,5 mg, 0,285 mmol) y se agitó a 200 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se disolvieron en cloruro de metileno (0,75 ml). La solución se añadió con TFA (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A partir de entonces, los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción
10 después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH) para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 14 %).

CLEM: m/z 419 [M+H]⁺

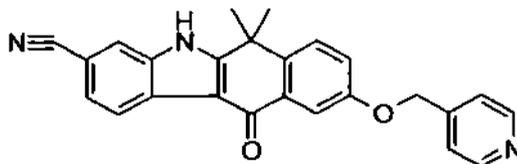
- 15 Tiempo de retención de HPLC: 2,31 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 436] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-16

20

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J5 y piridin-4-il-metanol (sólido de color amarillo pálido, 6,1 mg, 31 %).

CLEM: m/z 394 [M+H]⁺

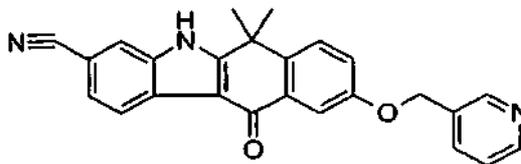
- 30 Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 437] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J7-17

35

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-3-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J5 y piridin-3-il-metanol (sólido de color amarillo pálido, 7,9 mg, 38 %).

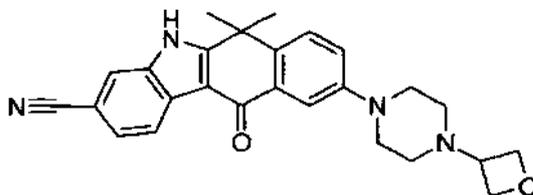
CLEM: m/z 394 [M+H]⁺

- 45 Tiempo de retención de HPLC: 1,99 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 438] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-1

5 6,6-Dimetil-9-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-7 y oxetan-3-ona.

CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

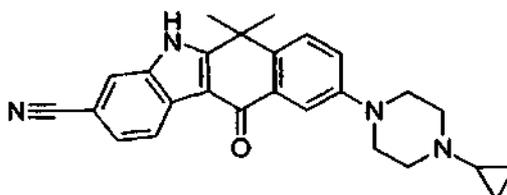
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 439] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-2

20 9-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-7 y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano.

CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

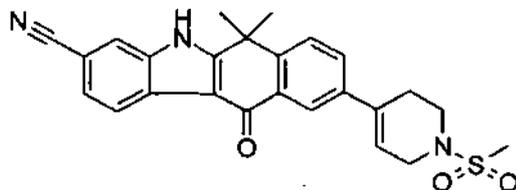
Tiempo de retención de HPLC: 1,39 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 440] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-3

35 9-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,81 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,26 (1 H, d, 2,4 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,88-7,81 (2 H, m), 7,61 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,36 (1 H, s), 3,93 (2 H, d, 3,0 Hz), 3,45 (2 H, t, 5,8 Hz), 2,97 (3 H, s), 2,73-2,70 (2 H, m), 1,78 (6 H, s)

45

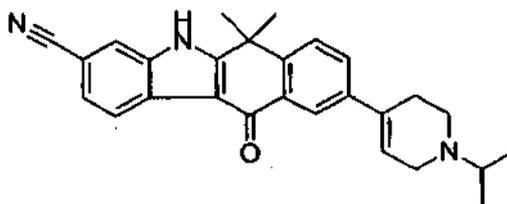
CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 441] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-4

5 9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-2 y acetona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,82 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,22 (1 H, d, 1,8 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,78 (1 H, dd, 8,2, 2,1 Hz), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,32 (1 H, t, 3,7 Hz), 3,23-3,20 (2 H, m), 2,83-2,76 (1 H, m), 2,72 (2 H, t, 5,5 Hz), 2,56-2,54 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,06 (6 H, d, 6,7 Hz)

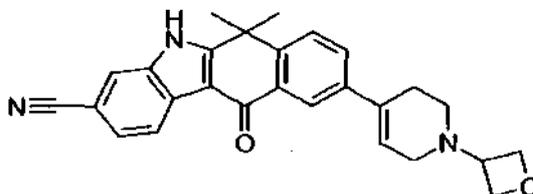
15 CLEM: m/z 410 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 442] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-5

25 6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-2 y oxetan-3-ona.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,81 (1 H, s a), 8,34 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,76-7,90 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,25-6,34 (1 H, m), 4,60 (2 H, dd, J = 6,6, 6,0 Hz), 4,52 (2 H, dd, J = 6,6, 6,0 Hz), 3,57 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 3,03 (2 H, m), 2,55 (4 H, m), 1,77 (6 H, s).

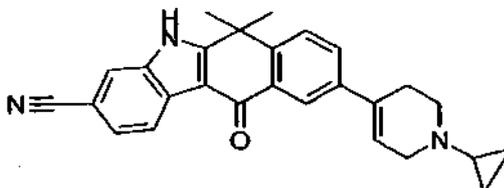
35 CLEM: m/z 424 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,34 min (condición de análisis S)

40 [Ejemplo 443] (Ejemplo de referencia)

Compuesto J8-6

9-(1-Ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-2 y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano.

CLEM: m/z 408 [M+H]⁺

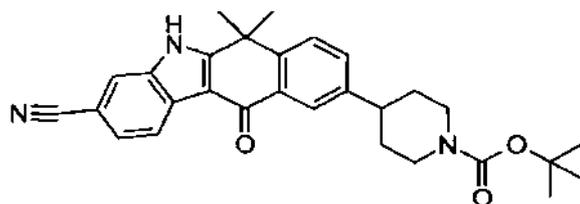
5

Tiempo de retención de HPLC: 1,36 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 444] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto J9-1

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidin-1-carboxílico



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J7-10-1.

20 CLEM: m/z 414, 470 [M+H]⁺

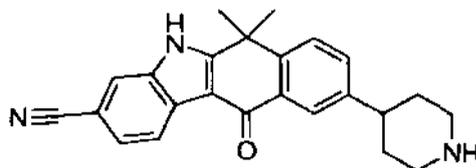
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 445] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto J9-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J9-1.

35 CLEM: m/z 370 [M+H]⁺

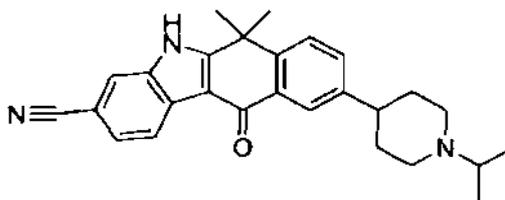
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 446] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto J9-3

9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J9-2 y 2-bromopropano.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1 H, s), 8,34 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,05 (2 H, m), 7,82 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (2 H, m), 3,02 (2 H, a), 2,42 (2 H, a), 1,76 (6 H, s), 1,06 (6 H, d, J = 6,4 Hz).

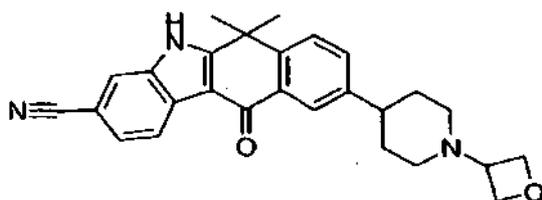
CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 447] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto J9-4

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J8-5.

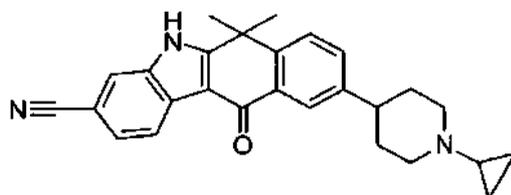
CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,26 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 448] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto J9-5

9-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto J8-6.

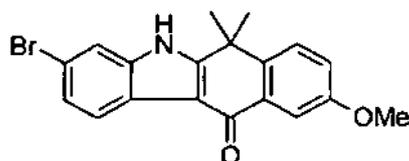
CLEM: m/z 410 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 449] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto JJ1

3-Bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 Se disolvieron 6-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto J2, 2,15 g, 10,5 mmol) y sal del ácido clorhídrico de 3-bromofenilhidrazina (3,11 g, 1,3 equiv.) en ácido acético (12 ml), y se agitó a 100 °C durante 2,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre

sulfato de magnesio. Después de la filtración, se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en THF (30 ml) y agua (3 ml), se añadió DDQ (5,96 g, 2,5 equiv.) a 0 °C, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se añadió con MTBE, se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido de color pardo, 1,80 g, 46 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,4 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,68 (2 H, m), 7,40 (1 H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,26 (1 H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 3,86 (3 H, s), 1,72 (6 H, s),

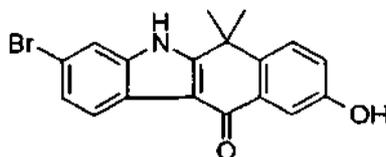
CLEM: m/z 370 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,45 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 450] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ2

3-Bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se agitaron 3-bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ1, 1,50 g, 4,05 mmol) y cloruro de piridinio (15,2 g, 32,5 equiv.) a 160 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y acetato y la suspensión resultante se filtró. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido de color pardo, 1,47 g, 100 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,4 (1 H, s), 9,71 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,64-7,68 (2 H, m), 7,57 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,07 (1 H, dd, J = 3,0, 8,6 Hz), 1,69 (6 H, s),

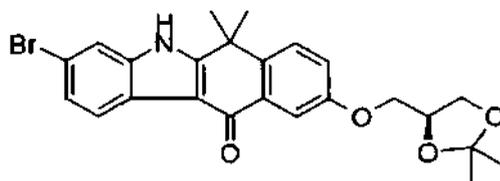
CLEM: m/z 356 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 451] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ3-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimeth-5,6dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ2, 356 mg, 1,00 mmol) y trifetilfosfina (317 mg, 1,2 equiv.) con THF (3 ml), seguido de la adición gota a gota de ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (148 ml, 12 equiv.) y ácido diisopropil azodicarboxílico (252 ml, 13 equiv.). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para producir el sólido, que después se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 241,6 mg, 51 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,4 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,69 (2 H, m), 7,40 (1 H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 3,0, 8,9 Hz), 4,41-4,48 (1 H, m), 4,06-4,17 (2 H, m), 3,79-3,85 (1 H, m),

1,72 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,33 (3 H, s),

CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

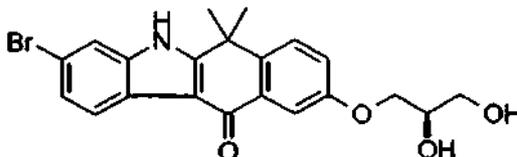
5 Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 452] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ3-2

10

3-Bromo-9-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 Se disolvió 3-bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 18,7 mg, 0,0398 mmol) en metanol (1 ml) y THF (0,3 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 gotas) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y los residuos resultantes se añadieron con diclorometano, y el sólido se separó por filtración para obtener el compuesto del título (polvo de color amarillo, 16,8 mg, 98 %).

20

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,43 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,70 (2 H, m), 7,40 (2 H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,27 (2 H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 4,43 (2 H, s a), 4,12 (1 H, dd, J = 9,9, 4,3 Hz), 3,96 (1 H, dd, J = 9,7, 6,1 Hz), 3,85 (1 H, dd, J = 9,9, 5,6 Hz), 3,48 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 1,72 (6 H, s),

25 CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

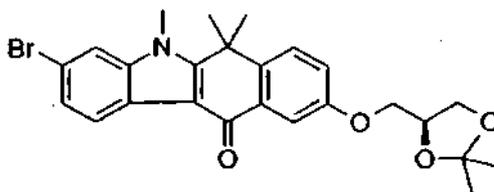
Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 453] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto JJ4-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35

A la mezcla de 3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 33,2 mg, 0,0706 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite, 6,4 mg, 2,3 equiv.), se le añadieron DMA (0,55 ml) y yoduro de metilo (0,015 ml, 3,4 equiv.) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, el sólido resultante se lavó con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 31,2 mg, 91 %).

40

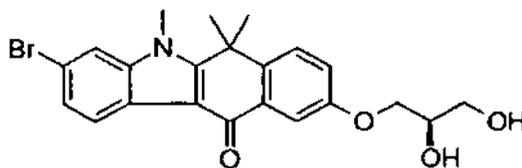
45 CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,34 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 454] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ4-2

5 3-Bromo-9-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto JJ4-1 (sólido de color amarillo, 13,3 mg, 83 %).

CLEM: m/z 444 [M+H]⁺

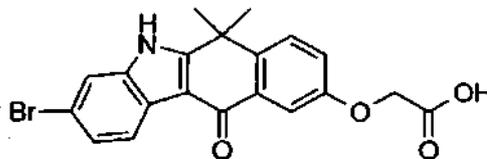
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis F)

15

[Ejemplo 455] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ5

20 Ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-acético



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, éster metílico del ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-acético se preparó a partir del Compuesto JJ2 y éster metílico del ácido hidroxi-acético. El resultante se disolvió en MeOH (0,35 ml), se añadió con una solución acuosa de hidróxido sódico (6 mol/l) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se añadió con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo un sólido de color blanco, que después se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (11,2 mg, 48 %).

30

CLEM: m/z 414 [M+H]⁺

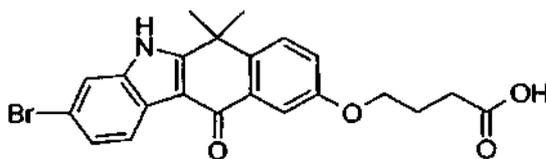
Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min (condición de análisis F)

35

[Ejemplo 456] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ6

40 Ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico



45 Se disolvieron 3-bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ2, 20 mg, 0,056 mmol), éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (7,0 ml, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (36,6 mg, 0,112 mmol) en DMA (0,09 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A partir de entonces, se añadió a la misma éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (7,0 ml, 0,056 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, seguido de agitación adicional a 45 °C durante 30 min. La solución de reacción se añadió con agua, se extrajo con éter dietílico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida,

50 los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener éster metílico del ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico. Este

compuesto se disolvió en MeOH (0,50 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (6 mol/l) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se añadió con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (6,1 mg, 25 %).

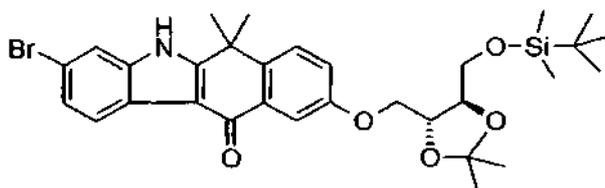
CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 457] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ7-1

3-Bromo-9-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título (sólido de color blanco, 111,5 mg, 65 %) se preparó a partir del Compuesto JJ2 y [(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

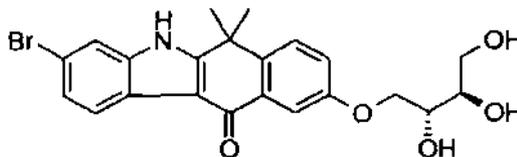
CLEM: m/z 614 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,04 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 458] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ7-2

3-Bromo-6,6-dimetil-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-bromo-9-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ7-1, 13,7 mg, 0,0223 mmol) en THF (0,15 ml) y metanol (0,1 ml), se añadió ácido sulfúrico 0,5 M (0,05 ml), y después se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, el sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 8,4 mg, 82 %).

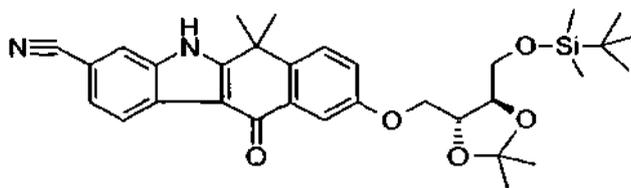
CLEM: m/z 460 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 459] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ8-1

5 9-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título (11,1 mg, 50 %) se preparó a partir del Compuesto JJ7-1 y [(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

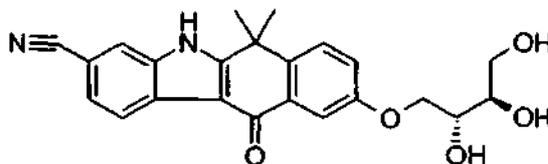
15 CLEM: m/z 561 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,84 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 460] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto JJ8-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ7-2, el compuesto del título se preparó a partir de 9-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto JJ8-1) (sólido de color blanco, 7,8 mg, 97 %).

30 CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

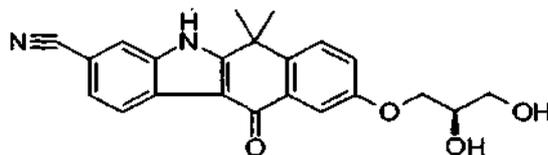
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 461] (Ejemplo de referencia)

35

Compuesto JJ9-1

9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

45 Se añadieron 3-bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 49,5 mg, 0,105 mmol) y cianuro de cobre (90 %, 35,3 mg, 3,4 equiv.) con DMA (0,5 ml), y la mezcla se irradió con microondas a 200 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 8,5 mg, 22 %).

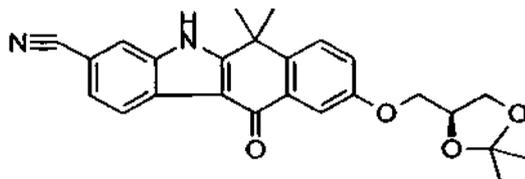
50 CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 462] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto JJ9-2

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto JJ9-1 (sólido de color blanco, 24,8 mg, 57 %).

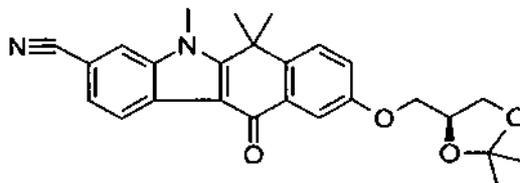
CLEM: m/z 417 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 463] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto JJ9-3

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ4-1, el compuesto del título se preparó a partir de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto JJ9-2) (17,0 mg, 84 %).

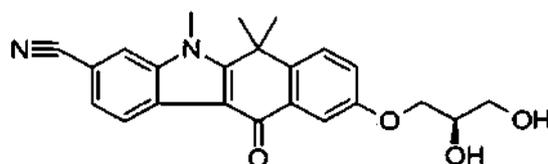
30 CLEM: m/z 431 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 464] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto JJ9-4

9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-2, el compuesto del título se preparó a partir de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (JJ9-3) (sólido de color blanco, 12,1 mg, 90 %).

45 CLEM: m/z 391 [M+H]⁺

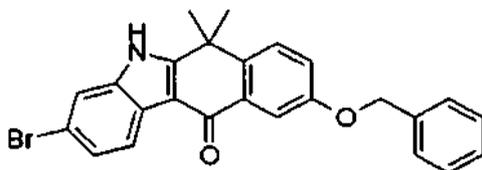
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 465] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ10-1

5

9-Benciloxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto JJ2 y bromuro de bencilo (18,2 mg, 61 %).

CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

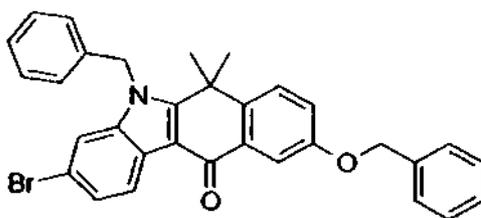
15 Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 466] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ10-2

20

5-Bencil-9-benciloxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto JJ10-1 (5,3 mg, 21 %).

CLEM: m/z 536 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis D)

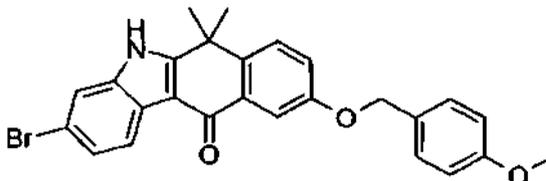
30

[Ejemplo 467] (Ejemplo de referencia)

Compuesto JJ10-3

35

3-Bromo-9-(4-metoxi-benciloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el Compuesto JJ2 y (4-metoxifenil)-metanol (7,5 mg, 28 %).

CLEM: m/z 476 [M+H]⁺

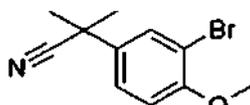
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis D)

45

[Ejemplo 468] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K2

5 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



A la suspensión en THF de *tert*-butóxido potásico (15,35 g, 3 equiv.), se añadió (3-bromo-4-metoxifenil)acetonitrilo (Compuesto K1, 10 g, 0,044 mmol) y después se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió yodometano (8,26 ml, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción, se le añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 11,24 g, 100 %).

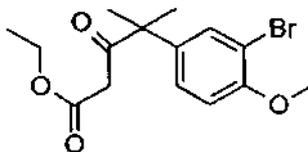
15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s).

Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 469] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K3

25 Éster etílico del ácido 4-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



A la suspensión en THF de cinc (5,72 g, 2 equiv.), se le añadió ácido metanosulfónico (25,6 ml, 0,01 equiv.) y después se agitó a 80 °C durante 10 min. Después, se añadió la solución en THF de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (10 g, 39,35 mmol), seguido de la adición de bromoacetato de etilo (11,07 ml, 1,6 equiv.) durante 1 h. La mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 4 M y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa de color naranja, 9,74 g, 72 %).

40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 4,17-4,08 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 1,49 (6 H, s), 1,23 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

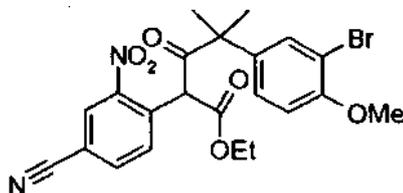
CLEM: m/z 343, 345 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,64 min (condición de análisis S)

45 [Ejemplo 470] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K4

50 Éster etílico del ácido 4-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Se disolvió éster etílico del ácido 4-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Compuesto K3, 10,3 g, 30,01 mmol) en DMF (80 ml), se añadieron carbonato de cesio (24,4 g, 2,5 equiv.) y 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo (7,12 g, 1,3 equiv.) y después se agitó a 45 °C durante 4 h. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y después de la concentración a presión reducida el compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto (sustancia oleosa de color amarillo).

CLEM: m/z 489,491 [M+H]⁺

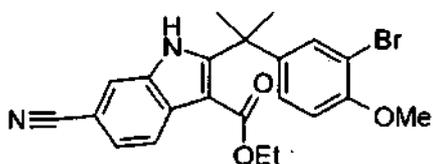
10 Tiempo de retención de HPLC: 2,85, 3,20 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 471] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K5

15

Éster etílico del ácido 2-[1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico



20 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Compuesto K4), que se ha obtenido a partir de la anterior, en THF (140 ml) y agua (70 ml), se añadió Na₂S₂O₄ (26,13 g, 5,0 equiv.) y se agitó a 50 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico y salmuera saturada en orden, y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos

25 después de la concentración a presión reducida se purificaron por cristalización en MeCN (80 ml) para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 8,20 g, 62 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,15 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,51 (1 H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,97 (2 H, c, J = 7,3 Hz), 3,78 (3 H, s), 1,80 (6 H, s), 1,09 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

30

CLEM: m/z 441,443 [M+H]⁺

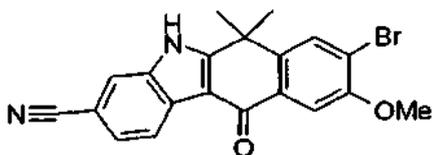
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis S)

35

[Ejemplo 472] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K6

40 8-Bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 Se añadió pentóxido de fósforo-ácido metanosulfónico (12 ml) con éster etílico del ácido 2-[1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto K5, 1,0 g, 2,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La solución de reacción se diluyó con MeCN (20 ml), se vertió en agua (20 ml), y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 763 mg, 85 %).

50 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,84 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,64 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 3,97 (3 H, s), 1,75 (6 H, s).

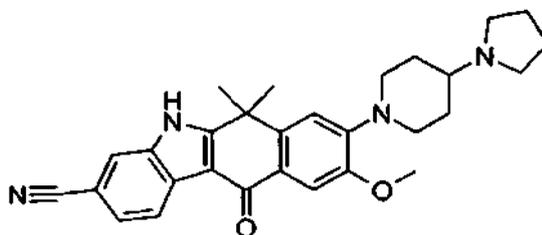
CLEM: m/z 395, 397 [M+H]⁺

55 Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 473] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-1

5 9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K6 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

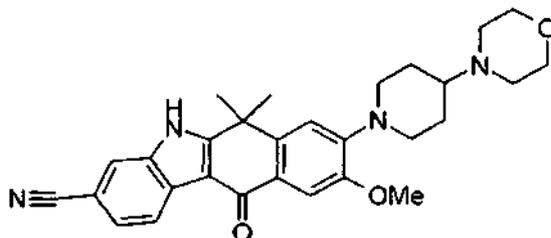
Tiempo de retención de HPLC: 1,37 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 474] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-2

20 9-Metoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-1-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K6 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,16 (1 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,64 (2 H, d a), 2,72 (2 H, d a), 1,91 (2 H, d a), 1,73 (6 H, s), 1,57 (2 H, d a).

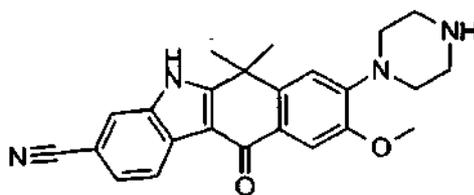
30 CLEM: m/z 485 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (condición de análisis S)

35 [Ejemplo 475] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-3

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto diana se preparó a partir del Compuesto K6 y piperazina.

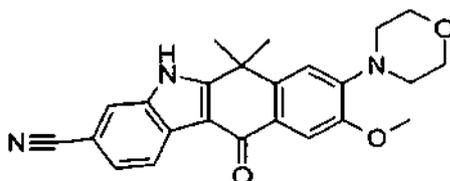
CLEM: m/z 401 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 476] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-4

10 9-Metoxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K6 y morfolina.

15

CLEM: m/z 402 [M+H]⁺

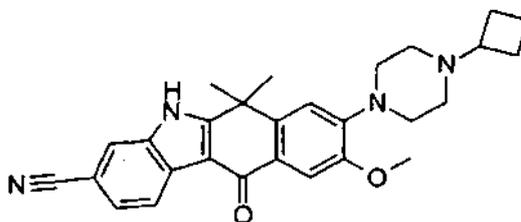
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 477] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K8

25 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K7-3 y ciclobutanona.

30

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s a), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,64 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,16 (1 H, s), 3,8 8 (3 H, s), 3,60 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 3,10-3,25 (4 H, m), 2,77 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 2,35-2,51 (4 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,58-2,08 (6 H, m).

35 CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

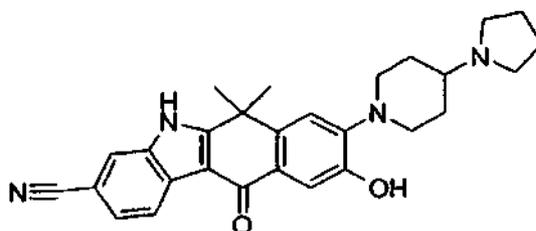
40 [Ejemplo 478] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto K9-1

9-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto K7-1.

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

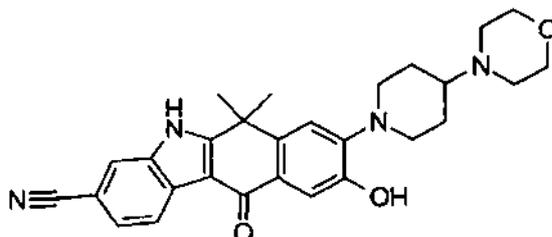
5 Tiempo de retención de HPLC: 1,22 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 479] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K9-2

10

9-Hidroxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-peridin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K7-2.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,65 (1 H, s), 9,61 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,59-7,56 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 3,71 (2 H, d a, J = 11,2 Hz), 3,60 (4 H, m), 2,66 (2 H, m), 1,88 (2 H, d a, J = 9,7 Hz), 1,71 (6 H, s), 1,57 (2 H, d a).

20

CLEM: m/z 471 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis S)

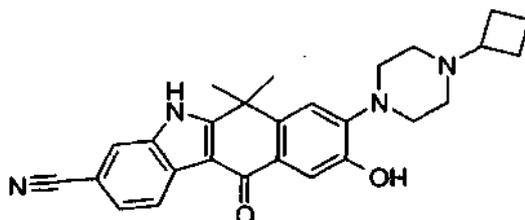
25

[Ejemplo 480] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K9-3

30

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K8.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,66 (1 H, s a), 9,67 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56-7,60 (2 H, m), 7,09 (1 H, s), 3,10-3,24 (4 H, m), 2,77 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 2,37-2,49 (4 H, m), 1,52-2,07 (6 H, m), 1,72 (6 H, s).

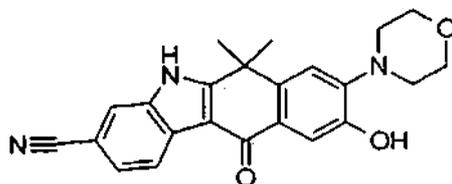
40 CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 481] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K9-4

5 9-Hidroxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K7-4.

CLEM: m/z 388 [M+H]⁺

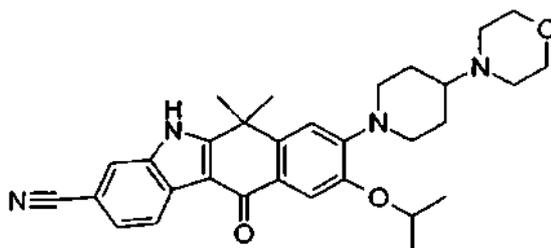
Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 482] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-1

20 9-Isoropoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-2 y 2-bromopropano.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,68 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,60 (2 H, m), 7,14 (1 H, s), 4,72-4,63 (2 H, m), 3,71 (2 H, d a, J = 10,7 Hz), 3,59 (6 H, m), 2,68 (2 H, t, J = 12,9 Hz), 2,27 (2 H, d a), 1,90 (2 H, d a), 1,73 (6 H, s), 1,56 (2 H, a), 1,34 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

30

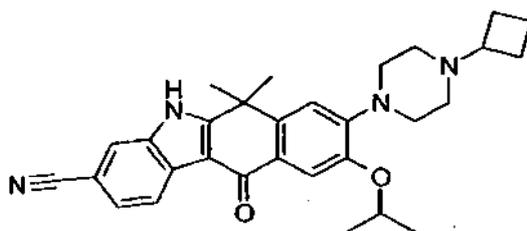
CLEM: m/z 513 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

35 [Ejemplo 483] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-2

40 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-3 y 2-yodopropano.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56-7,63 (2 H, m), 7,14 (1 H, s), 4,62-4,74 (1 H, m), 3,10-3,26 (4 H, m), 2,69-2,85 (1 H, m), 2,35-2,48 (4 H, m), 1,57-2,08 (6 H, m), 1,73 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

5 CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

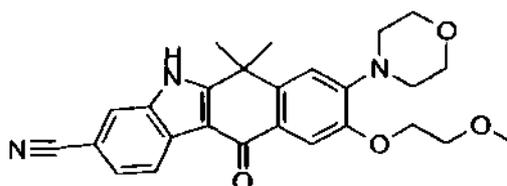
Tiempo de retención de HPLC: 1,65 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 484] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto K10-3

9-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-4 y 1-bromo-2-metoxietano.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,64 (1, s), 7,58 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,16 (1 H, s), 4,18-4,22 (2 H, m), 3,72-3,80 (6 H, m), 3,35 (3 H, s), 3,18-3,24 (4 H, s), 1,74 (1 H, s)

CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

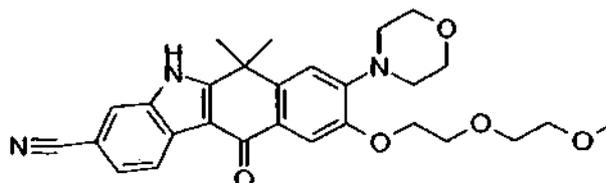
25 Tiempo de retención de HPLC: 3,23 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 485] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-4

30

9-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-4 y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano.

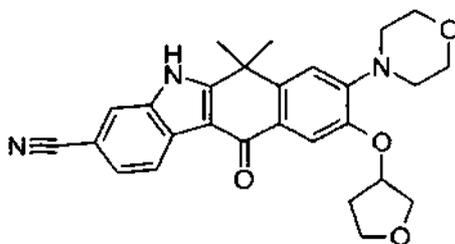
CLEM: m/z 490 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 486] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-5

5 6,6-Dimetil-8-morfolin-1-il-11-oxo-9-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-4 y 3-mesiloxitetrahydrofurano.

CLEM: m/z 458 [M+H]⁺

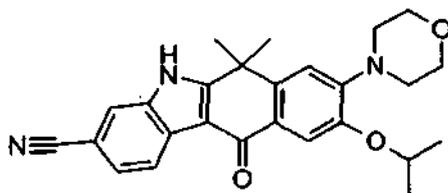
Tiempo de retención de HPLC: 3,20 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 487] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-6

20 9-Isopropoxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-4 y 2-bromopropano.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s a), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,16 (1 H, s), 4,75-4,66 (1 H, m), 3,77 (4 H, m) 3,19 (4 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,33 (3 H, s)

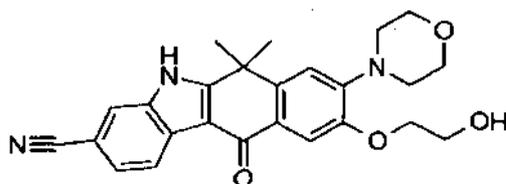
30 CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

[Ejemplo 488] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-7

35

9-(2-Hidroxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-4 y 2-bromoetanol.

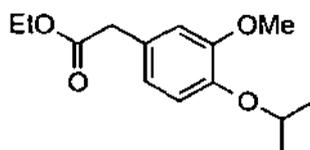
45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s a), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,16 (1 H, s), 4,13-4,09 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,81-3,78 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,78 (4 H, m) 3,23 (4 H, m), 1,75 (6 H, s)

CLEM: m/z 432 [M+H]⁺

[Ejemplo 489] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto L2-1

Éster de acetato de (4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-etilo



10 Se disolvió éster acetato de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etilo (Compuesto L1-1,3,0 g, 14,27 mmol) en DMF (70 ml), se añadieron 2-yodopropano (2,9 ml, 2,0 equiv.) y carbonato potásico (3,94 g, 2,0 equiv.) y se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos
15 después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (sustancia oleosa de color amarillo, 2,61 g, 73 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,88 (2 H, m), 6,74 (1 H, dd, J = 8,1,2,1 Hz), 4,52-4,43 (1 H, m), 4,07 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,18 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

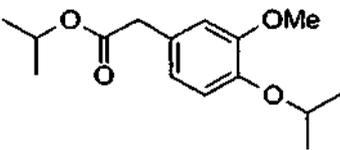
20 CLEM: m/z 253 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis S)

25 [Ejemplo 490] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L2-2

Isopropil éster del ácido (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-acético

30 

35 Se disolvió ácido (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético (Compuesto L1-2, 1,5 g, 8,23 mmol) en DMF (30 ml), se añadió 2-yodopropano (3,3 ml, 4,0 equiv.) y carbonato potásico (4,55 g, 4,0 equiv.) y se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (sustancia oleosa de color amarillo, 1,21 g, 55 %).

40 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,87 (2 H, s+d), 6,73 (1 H, dd, J = 8,1,2,1 Hz), 4,94-4,84 (1 H, m), 4,52-4,43 (1 H, m), 3,72 (3H, s), 3,52 (2 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

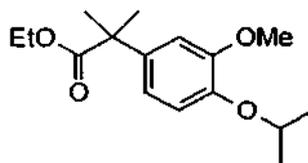
CLEM: m/z 267 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 491] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L3-1

5 Éster etílico del ácido 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L2-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,90-6,76 (3 H, m), 4,53-4,44 (1 H, m), 4,06 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,73 (3 H, s), 1,47 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (3 H, t, J = 7,0 Hz).

15 CLEM: m/z 281 [M+H]⁺

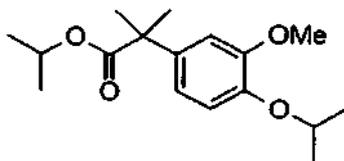
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 492] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto L3-2

Isopropil éster del ácido 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L2-2.

30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,88 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,79 (2 H, m), 4,94-4,84 (1 H, m), 4,53-4,44 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,3 Hz).

CLEM: m/z 295 [M+H]⁺

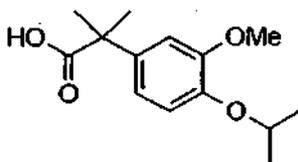
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 493] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L4

40

Ácido 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



45 Se disolvió éster etílico del ácido 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (Compuesto L3-1, 1,45 g, 5,17 mmol) en THF (13 ml) y EtOH (13 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10,3 ml, 2,0 equiv.) y se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó usando una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos
50 obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 1,10 g, 84 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (1 H, s), 6,90-6,80 (3 H, m), 4,49 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

CLEM: m/z 253 [M+H]⁺

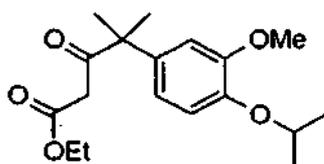
5

Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 494] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto L5

Éster etílico del ácido 4-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



15

A ácido 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (Compuesto L4, 1,4 g, 5,55 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (10 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. De acuerdo con la concentración a presión reducida, se retiró el cloruro de tionilo sin reaccionar para obtener el cloruro de ácido correspondiente.

20 A MeCN (40 ml), se le añadieron sal potásica del monoetil éster del ácido malónico (1,98 g, 2,1 equiv.), trietilamina (2,47 ml, 3,2 equiv.) y cloruro de magnesio (1,32 g, 2,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción, se le añadió gota a gota una solución en MeCN (15 ml) del cloruro de ácido preparado de lo anterior. Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. El MeCN se retiró por destilación y se concentró a presión reducida, y los residuos resultantes se añadieron con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, se extrajo con tolueno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (sustancia oleosa de color amarillo, 1,45 g, 81 %).

30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,94 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,76 (2 H, m), 4,56-4,47 (1 H, m), 4,00 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,74 (3 H, s), 3,38 (2 H, s), 1,41 (6 H, s), 1,24 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (3 H, t, J = 7,3 Hz).

CLEM: m/z 323 [M+H]⁺

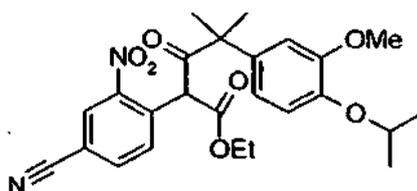
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,45, 3,03 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 495] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L6

40

2-(4-Ciano-2-nitro-fenil)-4-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico éster etílico del ácido



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L5.

50 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,14 (1 H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,45 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 5,44 (1 H, s), 4,43 (1 H, m), 4,09 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,53 (3 H, s), 1,59 (3 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,24 (6 H, dx2), 1,13 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

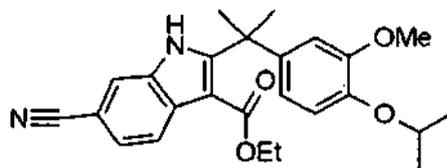
CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,85, 3,10 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 496] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L7

5 Éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K5, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L6.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,04 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 6,79 (2 H, m), 6,54 (1 H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 4,43 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 3,94 (2 H, c, J = 7,0 Hz), 3,65 (3 H, s), 1,81 (6 H, s), 1,21 (6 H, d, J = 5,9 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

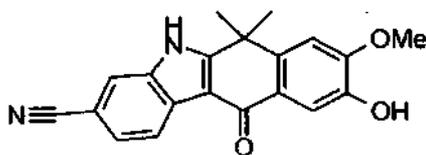
15 CLEM: m/z 421 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 497] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L8-1

25 9-Hidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 Se disolvió éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto L7, 1,25 g, 2,97 mmol) en MeCN (18 ml), se añadió ácido metanosulfónico (3,75 ml) y después se agitó a 50 °C durante 8 h. Se añadió hexano a la solución de reacción y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 185 mg, 19 %).

35 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 1,75 (6 H, s).

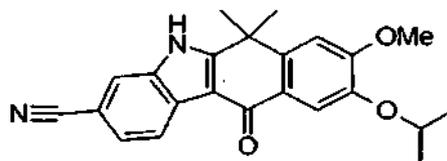
CLEM: m/z 333 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis S)

40 [Ejemplo 498] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L8-2

45 9-Isopropoxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50 Al filtrado obtenido a partir de la síntesis del Compuesto L8-1, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. El resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y la concentración se realizó a presión reducida para obtener el compuesto diana (producto amorfo de color rojo, 830 mg, 75 %).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, s), 4,65 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 1,77 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

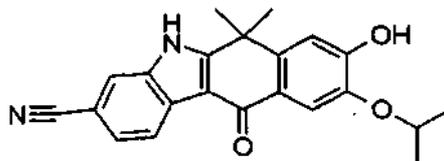
CLEM: m/z 375 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 499] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto L9

8-Hidroxi-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L8-2.

20 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (1 H, s), 9,69 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,17 (1 H, s), 4,64 (1 H, m), 1,69 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

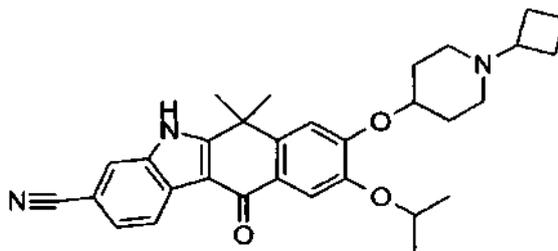
CLEM: m/z 361 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 500] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L10-1

30 8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L9 y 1-ciclobutilpiperidin-4-ol.

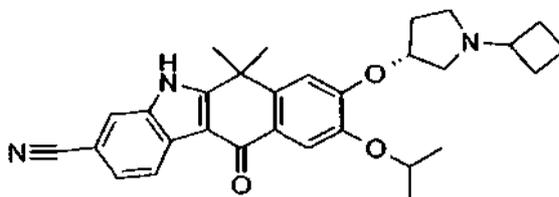
40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 9,31 (1 H, s), 8,54-8,50 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,59-7,55 (1 H, m), 7,09 (1 H, s), 4,70-4,61 (1 H, m), 4,52-4,43 (1 H, m), 2,79-2,73 (1 H, m), 2,70-2,60 (2 H, m), 2,25-2,16 (2 H, m), 2,09-1,99 (4 H, m), 1,98-1,88 (4 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,72-1,58 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,37 (3 H, s)

CLEM: m/z 498 [M+H]⁺

[Ejemplo 501] (Ejemplo de referencia)

Compuesto L10-2

5 8-((R)-1-Ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto L9 y (S)-1-ciclobutilpirrolidin-3-ol.

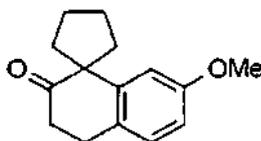
15 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 10,63 (1 H, s a), 8,51-8,48 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55-7,51 (1 H, m), 6,99 (1 H, s), 5,03-4,97 (1 H, m), 4,71-4,62 (1 H, m), 3,07-2,92 (2 H, m), 2,84-2,73 (2 H, m), 2,64-2,53 (1 H, m), 2,36-2,23 (2 H, m), 2,10-1,97 (2 H, m), 1,83-1,67 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,53-1,46 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,37 (3 H, s)

CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

[Ejemplo 502] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto M1

7-Metoxi-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopentano-1,1'-naftalen1-2-ona



25 A la solución en THF (300 ml) de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1,0,5 g, 2,84 mmol), se le añadió hidruro sódico (36,4 mg, 2,2 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, se añadió gota a gota a la misma 1,4-dibromobutano (0,74 ml, 1,2 equiv.), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 0,31 g, 47 %).

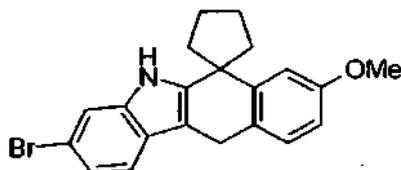
35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,79-1,92 (6 H, m), 2,42-2,27 (m, 2 H), 3,03 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,81 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,81 (s, 3 H), 6,73 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz, 8,0 Hz), 6,83 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 8,0 Hz)

CLEM: m/z 231 [M+H]⁺

40 [Ejemplo 503] (Ejemplo de referencia)

Compuesto M2

45 3-Bromo-8-metoxi-5,11-dihidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]



50 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto M1 y (3-bromo-fenil)-hidrazina.

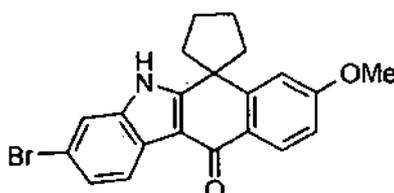
CLEM: m/z 380, 382 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis Y)

5 [Ejemplo 504] (Ejemplo de referencia)

Compuesto M3

10 3-Bromo-8-metoxispiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan-1-11(5H)-ona



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto M2.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,11-2,51 (8 H, m), 3,91 (s, 3 H), 6,98 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, 8,8 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,41 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,69 (s, 1 H)

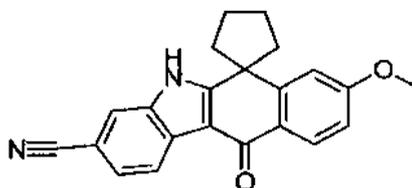
20 CLEM: m/z 396, 398 [M+H]⁺

[Ejemplo 505] (Ejemplo de referencia)

Compuesto M4

25

8-Metoxi-11-oxo-5,11-dihidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto M3.

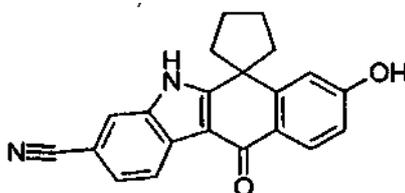
35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2,14-2,37 (m, 8 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,95 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H, J = 9,5 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 12,24 (s, 1 H)

CLEM: m/z 343 [M+H]⁺

[Ejemplo 506] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto M5

8-Hidrox-11-oxo-5,11-dihidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto M4.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2,06-2,39 (m, 8 H), 6,87 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, 8,8 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 1,1 Hz, 8,0 Hz), 7,95 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 10,29 (s, 1H), 12,25 (s, 1 H)

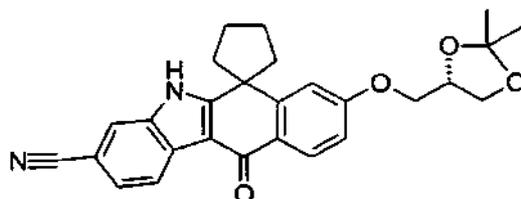
5 CLEM: m/z 329 [M+H]

[Ejemplo 507] (Ejemplo de referencia)

Compuesto M6-1

10

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-11-oxo-5,11-dihidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrilo



15

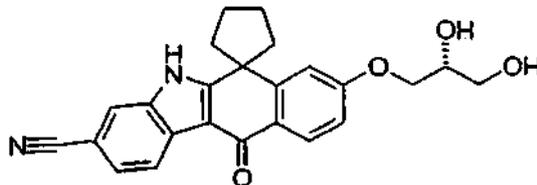
En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto M5 y (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

20 [Ejemplo 508] (Ejemplo de referencia)

Compuesto M6-2

25

(R)-8-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-11-oxo-5,11-dihidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrilo



30

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto M6-1.

CLEM: m/z 403 [M+H]⁺

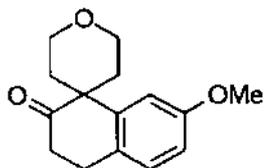
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 509] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N1

40

7-Metoxi-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piran]-2-ona



45

A la solución en THF (300 ml) de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1,20 g, 0,11 mol), se le añadió hidruro sódico (9,9 g, 3,7 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota a la misma 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (19 ml, 12 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 13 g, 51 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,07 (4 H, m), 2,70 (t, 2 H, 6,8 Hz), 3,12 (t, 2 H, 6,8 Hz), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (m, 4 H), 6,75 (dd, 1 H, 2,6 Hz, 8,3 Hz), 6,9 (d, 1 H, 2,6 Hz), 7,0 (d, 1H, 8,3 Hz)

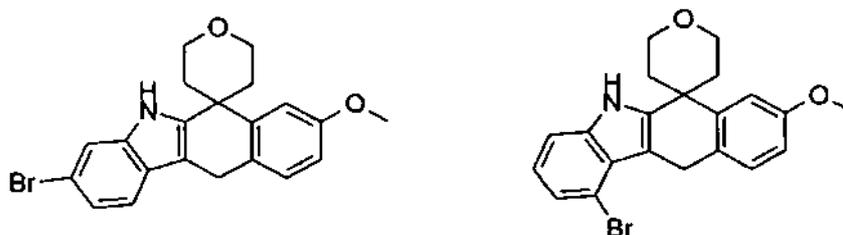
CLEM: m/z 247 [M+H]⁺

5 [Ejemplo 510] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N2-1, Compuesto N2-2

10 3-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]

1-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]

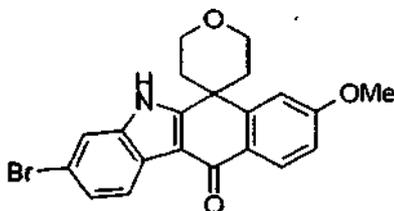


15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó como una mezcla a partir del Compuesto N1.

[Ejemplo 511] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto N3

3-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6'-tetrahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N2-1.

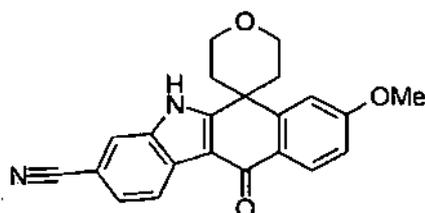
30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,9 (2 H, m), 2,4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H, 2,2 Hz, 8,7 Hz), 7,3 (m, 2 H), 7,8 (d, 1 H, 2,2 Hz), 8,1 (d, 2 H, 8,7 Hz), 11,8 (s, 1 H)

CLEM: m/z 413 (M+1)⁺

35 [Ejemplo 512] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N4

40 8-Metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N3.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H, 2,2 Hz, 8,7 Hz), 7,4 (d, 1 H, 2,2 Hz), 7,6 (dd, 1 H, 1,5 Hz, 8,3 Hz), 8,0 (s, 1 H), 8,1 (d, 1 H, 8,7 Hz), 8,3 (d, 1H, 8,3 Hz), 12,2 (s, 1 H) CLEM: m/z 359 [M+H]⁺

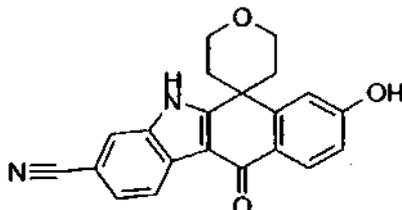
5 Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 513] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N5

10

8-Hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N4.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 4,0 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 6,9 (dd, 1 H, 1,9 Hz, 8,3 Hz), 7,3 (d, 1 H, 1,9 Hz), 7,6 (dd, 1 H, 1,5 Hz, 8,3 Hz), 8,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1 H, 8,3 Hz), 8,3 (d, 1 H, 8,3 Hz), 10,3 (s, 1 H), 12,2 (s, 1 H)

20

CLEM: m/z 345 [M+H]⁺

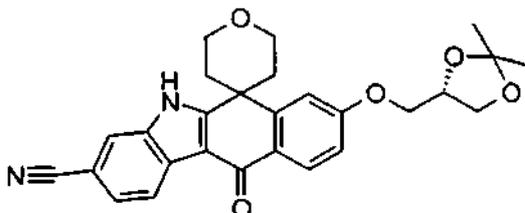
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis U)

25

[Ejemplo 514] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-1-1

30 (S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N6-2 y (S)-2,2-dimetil-4-p-toliloximetil-[1,3]dioxolano.

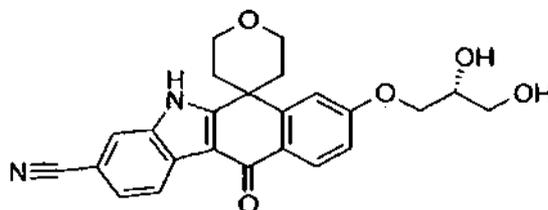
CLEM: m/z 459 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 515] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-1-2

5 (R)-8-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N6-1-1.

CLEM: m/z 419 [M+H]⁺

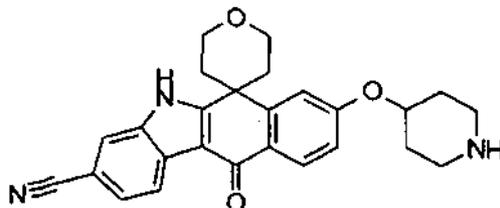
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 516] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-2

20 11-Oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1 y Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N5.

CLEM: m/z 428 [M+H]⁺

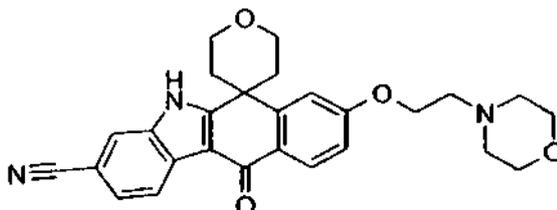
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

30

[Ejemplo 517] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-3

35 8-(3-Morfolinoetoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N5.

CLEM: m/z 458 [M+H]⁺

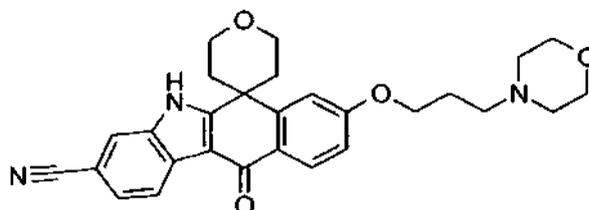
Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 518] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-4

5 8-(3-Morfolinpropoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6,11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N5.

CLEM: m/z 472 [M+H]⁺

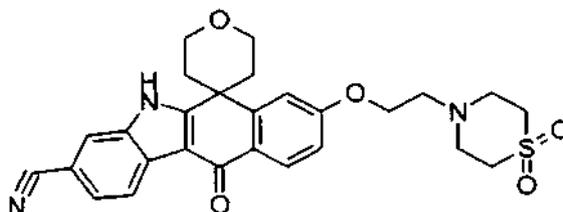
Tiempo de retención de HPLC: 1,41 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 519] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-5

20 Dimetilamida del ácido 3-ciano-8-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N5.

CLEM: m/z 506 [M+H]⁺

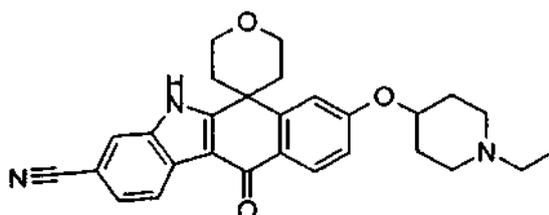
30 Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 520] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N6-6

35

8-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N6-2.

45 RMN ¹H (300 MHz), DMSO-d₆ δ: 1,02 (3 H, t, 7,25 Hz), 1,18 (2 H, m), 1,71 (2 H, m), 1,97 (4 H, m), 2,27 (2 H, m), 2,38 (3 H, m), 2,71 (2 H, m), 4,03 (2 H, m), 4,21 (2 H, m), 4,66 (1 H, s), 7,13 (1 H, dd, 8,77 Hz, 1,91 Hz), 7,39 (1 H, s a, 1,91 Hz), 7,60 (1 H, d, 8,40 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, 8,40 Hz), 8,37 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,2 (1 H, s).

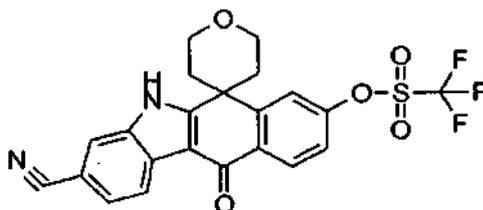
CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

5 [Ejemplo 521] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N7

10 Ácido 3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il trifluorometanosulfónico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N5.

15

CLEM: m/z 477 [M+H]⁺

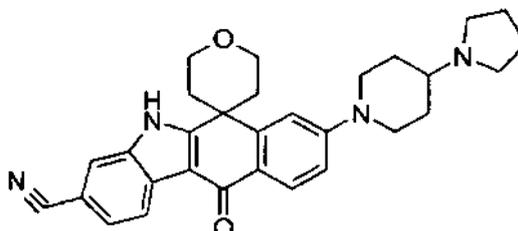
Tiempo de retención de HPLC: 3,58 min (condición de análisis Y)

20 [Ejemplo 522] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N8-1

25 11-Oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo

25



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

30

CLEM: m/z 481 [M+H]⁺

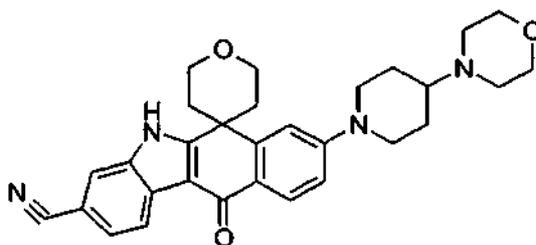
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 523] (Ejemplo de referencia)

Compuesto N8-2

40 8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo

40



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N7 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

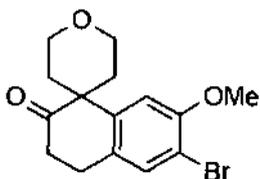
CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis U)

5 [Ejemplo 524] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O1

10 6-Bromo-7-metoxi-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piran]-2-ona



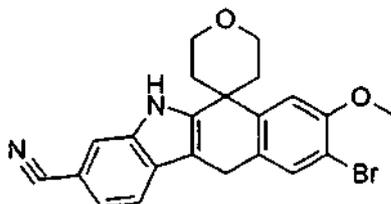
15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto N1.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,01 (4 H, m), 2,66 (2 H, t, 6,87 Hz), 3,08 (2 H, t, 6,87 Hz), 3,62 (2 H, m), 3,78 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,43 (1 H, s)

20 [Ejemplo 525] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O2

9-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo

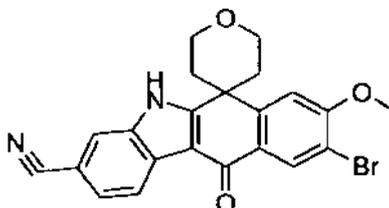


25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto O1.

30 [Ejemplo 5261] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O3

35 9-Bromo-8-metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto O2.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,95 (2 H, d, 14,87 Hz), 2,55 (2 H, m), 4,04 (2 H, m), 4,09 (3 H, s), 4,22 (2 H, m), 7,51 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,53 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (1 H, s).

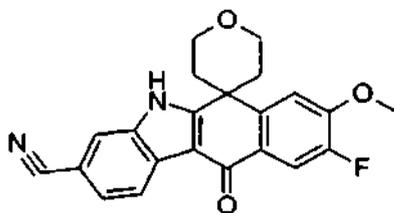
45 CLEM: m/z 437, 439 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 527] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 04

5 9-Fluoro-8-metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto 05-3, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 03.

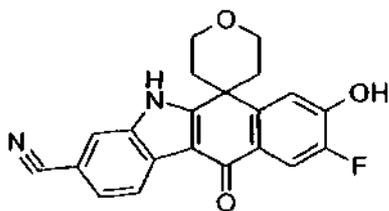
CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis S)

15 [Ejemplo 528] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 05-1

20 9-Fluoro-8-hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 04.

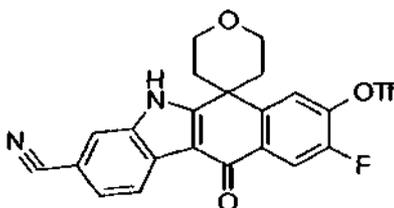
CLEM: m/z 363 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis S)

30 [Ejemplo 529] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 05-2

35 Ácido 3-ciano-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il trifluorometanosulfónico



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 05-1.

CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

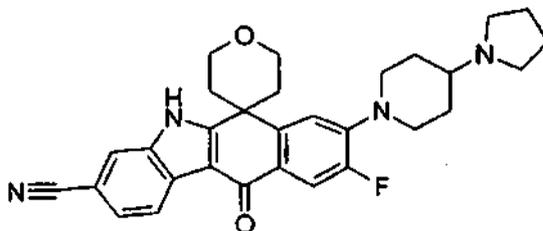
Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis Y)

45

[Ejemplo 530] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 05-3

5 9-Fluoro-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 A la solución en THF (0,9 ml) de 9-bromo-6-tetrahidropiran-8-pirrolidinopiperidin-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto 08-1,90 mg, 0,161 mmol), se le añadió una solución en THF de n-butillitio (solución 2 M, 0,241 ml, 3 equiv.) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota a la misma una
 15 solución en THF (1 ml) de N-fluorobencenosulfonimida (152 mg, 3 equiv.). Después de aclararse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 18 h. A la solución de reacción, se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 0,44 mg, 0,5 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ: 1,75-1,94 (m, 11 H), 2,02-2,01 (m, 2 H), 2,30-2,27 (m, 1 H), 2,75-2,72 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,61-3,47 (m, 4 H), 4,01-3,90 (m, 4 H), 7,08 (dd, 1 H, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz), 7,68 (d, 1 H, J = 12,9 Hz), 7,72 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H, J = 8,4 Hz)

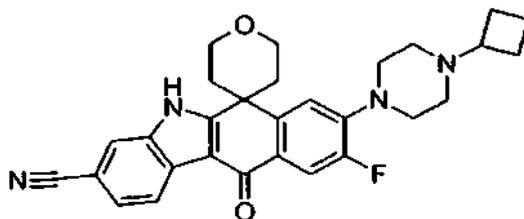
CLEM: m/z 499 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 531] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 05-4

30 8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 05-2 y 1-ciclobutilpiperazina.

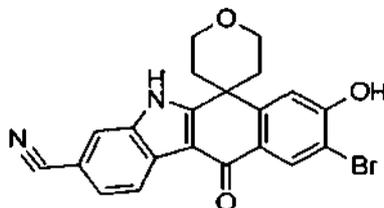
CLEM: m/z 485 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 532] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 06-1

5 9-Bromo-8-hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 03.

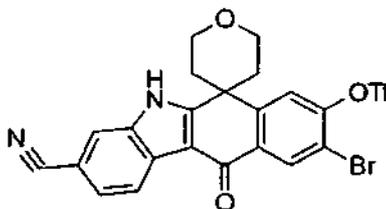
CLEM: m/z 423, 425 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

15 [Ejemplo 533] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 06-2

20 Ácido 9-bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il trifluorometanosulfónico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-1.

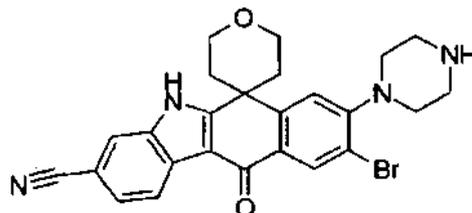
CLEM: m/z 555, 557 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis U)

30 [Ejemplo 534] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 07-1

35 9-Bromo-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-2 y piperazina.

CLEM: m/z 491,493 [M+H]⁺

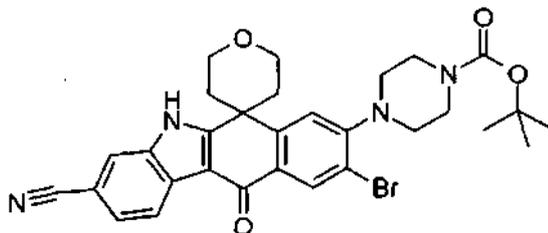
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 535] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 07-2

5 Ácido *tert*-butil 4-(9-bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



10 A la solución en diclorometano (5 ml) de 9-bromo-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo (Compuesto 07-1, 250 mg, 0,509 mmol) y anhídrido mono-*tert*-butil éster carbónico (122 mg, 0,560 mmol), se le añadió trietilamina (0,21 ml, 1,53 mmol) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (212 mg, 70 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 1,44 (9 H, s), 1,97 (2 H, m), 2,44 (2 H, m), 1,35 (4 H, m), 3,54 (4 H, m), 4,06 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 7,57 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,52 Hz), 8,08 (1 H, d, 1,52 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (1 H, s)

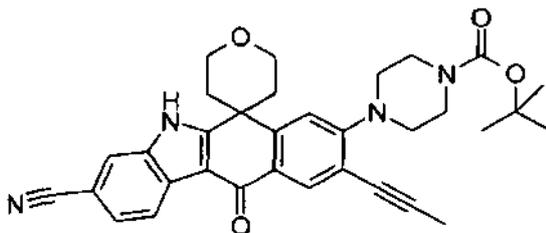
CLEM: m/z 591,593 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,23 min (condición de análisis T)

25 [Ejemplo 536] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 07-3

30 Ácido *tert*-butil 4-(3-ciano-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto 09-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 07-2.

CLEM: m/z 551 [M+H]⁺

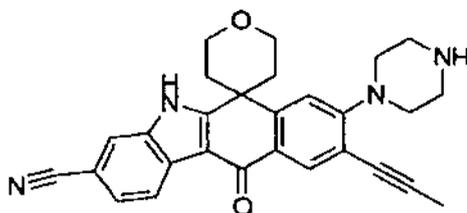
Tiempo de retención de HPLC: 3,92 min (condición de análisis Y)

40

[Ejemplo 537] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 07-4

5 11-Oxo-8-(piperazin-1-il)-9-(prop-1-inil)2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 07-3.

CLEM: 451 m/z [M+H]⁺

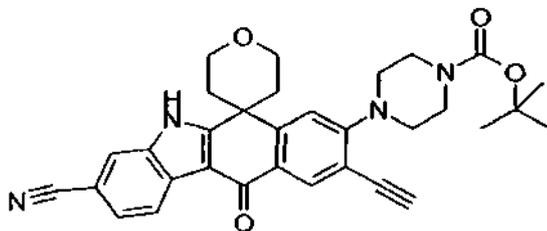
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 538] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 07-5

20 Ácido *terc*-butil 4-(3-ciano-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



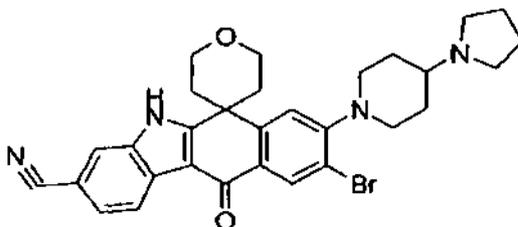
25 CLEM: m/z 537 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min (condición de análisis Y)

30 [Ejemplo 539] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 08-1

35 9-Bromo-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-2 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

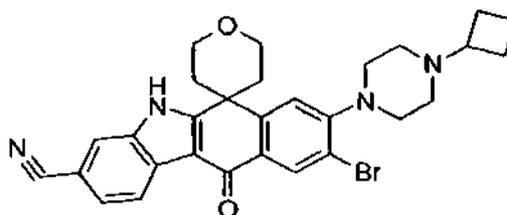
CLEM: m/z 559, 561 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 540] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 08-2

5 9-Bromo-8-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-2 y 1-ciclobutilpiperazina.

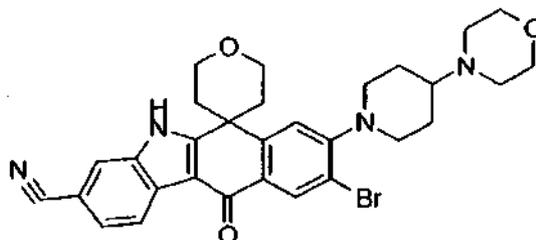
CLEM: m/z 547 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis S)

15 [Ejemplo 541] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 08-3

20 9-Bromo-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-2 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

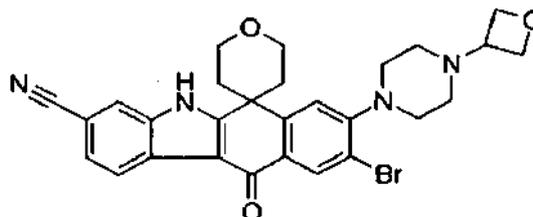
CLEM: m/z 575, 577 [M+H1]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

30 [Ejemplo 542] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 08-4

35 9-Bromo-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 07-1 y oxetan-3-ona.

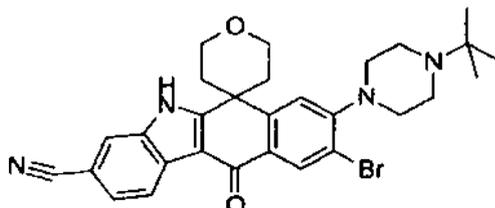
CLEM: m/z 547, 549 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 543] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto 08-5

9-Bromo-8-(4-*tert*-butilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 06-2 y 1-*tert*-butilpiperazina.

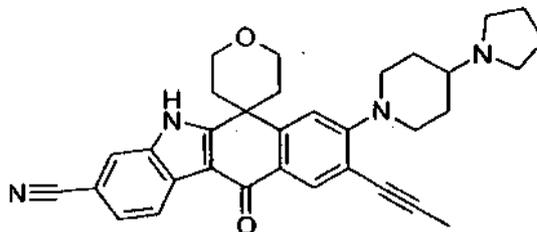
CLEM: 547, 549 m/z [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,07 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 544] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto 09-1

11-Oxo-9-(prop-1-ynil)-8-(4-(pirrolidin-1-il)peridin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



25 Se suspendieron
9-bromo-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-
piran]-3-carbonitrilo (Compuesto 08-1, 100 mg, 0,170 mmol), tributil estaño (1-propinilo) (0,082 ml, 0,268 mmol),
30 dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) (2,64 mg, 0,00895 mmol), X-Phos (12,8 mg, 0,0269 mmol) y carbonato de
cesio (262,4 mg, 0,806 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y después se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente seguida de la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó
35 con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró por filtración y los
residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo pálido, 3,8 mg, 4,1 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) σ ppm 12,20 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,06 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H, J = 10,8 Hz),
7,58 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1 H), 4,25-4,23 (m, 2 H), 4,02-3,98 (m, 2 H), 3,78 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,93 (t, 2 H, J
40 = 11,1 Hz), 2,55 (s, 1 H), 2,45-2,28 (m, 2 H), 2,24-2,05 (m, 4 H), 2,08-1,81 (m, 4 H), 1,75-1,50 (m, 7 H)

CLEM: m/z 519 [M+H]⁺

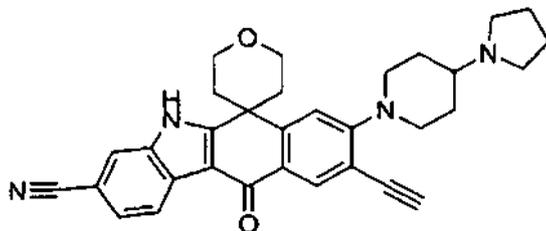
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 545] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-2

- 5 9-Etínil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-1.

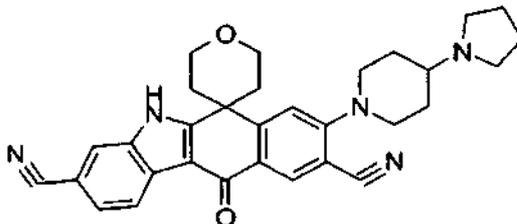
CLEM: m/z 505 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 546] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-3

- 20 11-Oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3,9-dicarbonitrilo



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-1.

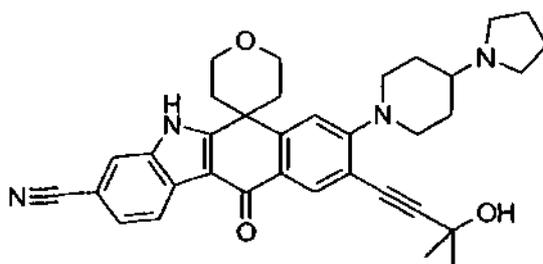
CLEM: 506 m/z [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 547] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-4

- 35 9-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-1.

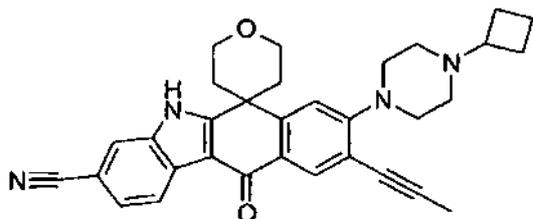
CLEM: m/z 563 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

5 [Ejemplo 548] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-5

10 8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto 09-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-2.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,6 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 2,4 (m, 6 H), 2,8 (m, 1 H), 3,4 (m, 4 H), 4,0 (m, 2H), 4,1 (m, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,6 (d, 1 H, 8,0 Hz), 8,0 (m, 2 H), 8,3 (d, 1 H, 8,0 Hz), 12,2 (s, 1 H)

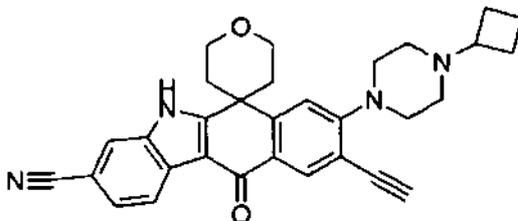
20 CLEM: m/z 505 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

25 [Ejemplo 549] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-6

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-2.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,66 (2 H, m), 1,83 (2 H, t, 8,77 Hz), 1,99 (4 H, m), 2,41 (6 H, m), 2,79 (1 H, t, 7,63 Hz), 3,35 (4 H, m), 4,01 (2 H, m), 4,27 (2 H, m), 4,51 (1 H, s), 7,33 (1 H, s), 7,54 (1 H, m), 8,03 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 8,40 Hz), 12,3 (1 H, s).

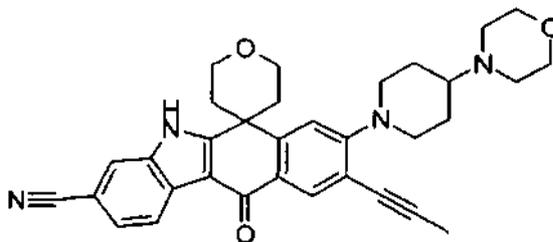
40 CLEM: m/z 491 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 550] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-7

5 8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto 09-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 08-3.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,57 (2 H, m), 1,95 (4 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,37 (3 H, m), 3,35 (4 H, m), 2,83 (2 H, t, 12,6 Hz), 3,56 (4 H, s), 3,86 (2 H, d, 11,8 Hz), 4,04 (2 H, m), 4,17 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,07 (H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (H, s).

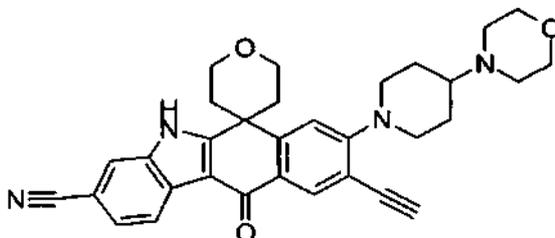
CLEM: m/z 535 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 551] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-8

25 9-Etinil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, el compuesto del título se preparó a partir de compuesto 08-3.

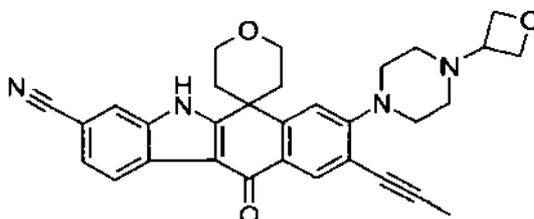
CLEM: m/z 521 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 552] (Ejemplo de referencia)

Compuesto 09-9

40 8-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 07-4 y oxetan-3-ona.

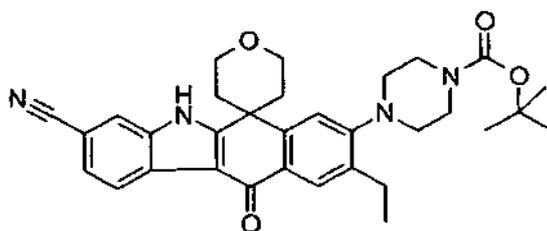
CLEM: m/z 507 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 553] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto O10-1-1

Ácido *tert*-butil 4-(3-ciano-9-etil-11-oxo-2',3',5,5a,5',6',11,11a-octahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)pipera-
zin-1-carboxílico



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 07-5.

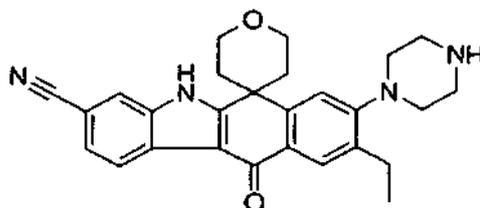
20 CLEM: m/z 541 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 554] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto O10-1-2

9-Etil-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto O10-1-1.

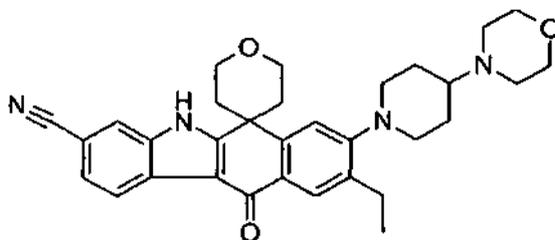
35 CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 555] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O10-2

5 9-Etil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6,11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 09-8.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23-8,21 (1H, m), 8,02-8,00 (1 H, m), 7,88-7,86 (1 H, m), 7,39-7,36 (2 H, m), 4,63-4,59 (2 H, m), 3,89-3,85 (2 H, m), 3,60-3,56 (6 H, m), 3,22-3,19 (4 H, m), 2,76-2,68 (4 H, m), 2,37-2,32 (3 H, m), 1,92-1,88 (2 H, m), 1,75-1,72 (2 H, m), 1,61-1,57 (2 H, m), 1,27-1,25 (3 H, m)

15

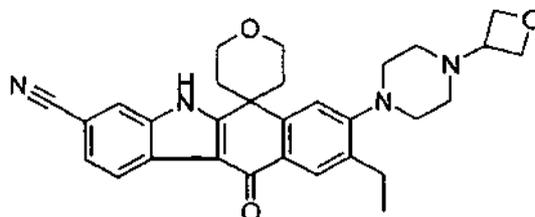
CLEM: m/z 525 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

20 [Ejemplo 556] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O10-3

25 9-Etil-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto O10-1-2 y oxetan-3-ona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,09-8,07 (2 H, m), 7,63 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,51 (1 H, s), 4,60-4,50 (4 H, m), 4,20-4,09 (4 H, m), 3,56-3,51 (1 H, m), 3,07-3,05 (4 H, m), 2,76-2,70 (2 H, m), 2,44-2,40 (2 H, m), 2,02-1,98 (2 H, m), 1,29-1,26 (4 H, m)

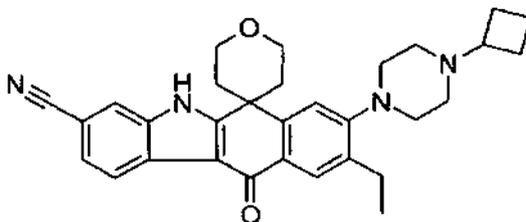
35 CLEM: m/z 497 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 557] (Ejemplo de referencia)

Compuesto O10-4

5 8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto O10-1-2 y ciclobutanona.

CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

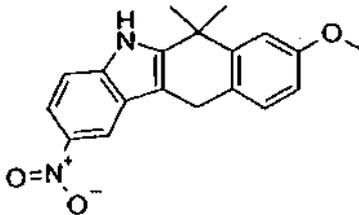
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

15

[Ejemplo 558] (Ejemplo de referencia)

Compuesto P1 (intermedio)

20 8-Metoxi-6,6-dimetil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A2 y 4-nitrofenilhidrazina.

CLEM: m/z 323 [M+H]⁺

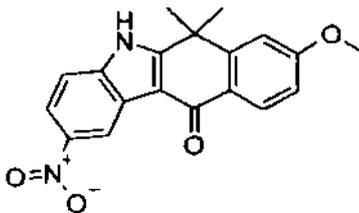
Tiempo de retención de HPLC: 4,08 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 559] (Ejemplo de referencia)

Compuesto P2 (intermedio)

35 8-Metoxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto P1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,85 (1 H, s), 9,03 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,17-8,20 (2 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,93 (3 H, s), 1,79 (6 H, s)

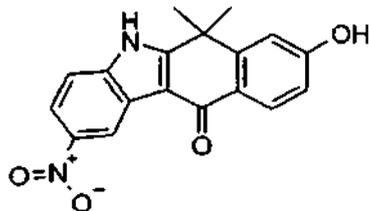
45 CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 560] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto P3 (intermedio)

8-Hidroxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto P2.

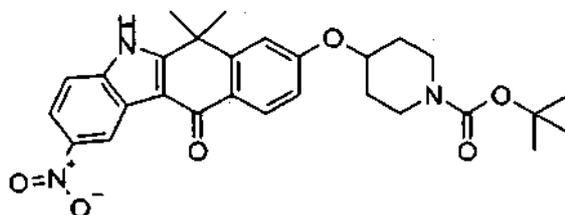
CLEM: m/z 323 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 3,11 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 561] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto P4 (intermedio)

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6,6-dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto P3.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,40 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,61-4,71 (1 H, m), 3,69-3,84 (2 H, m), 3,35-3,49 (2 H, m), 1,94-2,10 (2 H, m), 1,75-1,93 (8 H, m), 1,50 (9 H, s)

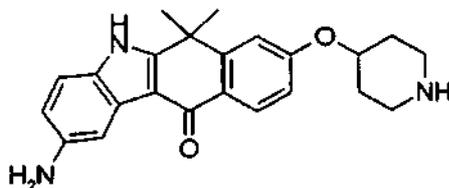
CLEM: m/z 506 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 4,17 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 562] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto P5

2-Amino-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto P6.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,23 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,80 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,64-4,71 (1 H, m), 3,06-3,15 (2 H, m), 2,73-2,83 (2 H, m), 2,02-2,13 (2 H, m), 1,67-1,82 (8 H, m)

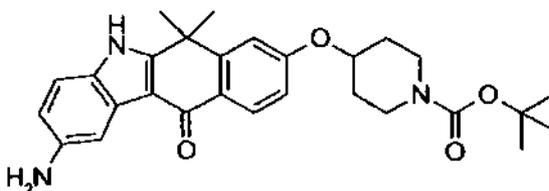
CLEM: m/z 506 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,17 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 563] (Ejemplo de referencia)

Compuesto P6 (intermedio)

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



A la suspensión en etanol (8 ml) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6,6-dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto P4, 103 mg, 0,204 mmol), se le añadieron polvo de hierro (228 mg, 20 equiv.), cloruro de amonio (109 mg, 10 equiv.) y agua destilada (4 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min. Tras la finalización de la reacción, los materiales insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (115 mg, 57 %).

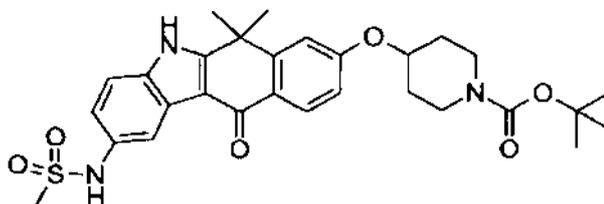
CLEM: m/z 476 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 564] (Ejemplo de referencia)

Compuesto P7 (intermedio)

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metanosulfonilamino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



A la solución en piridina (2 ml) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto P6, 50 mg, 0,105 mmol), se le añadió cloruro de mesilo (9 ml, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto no purificado.

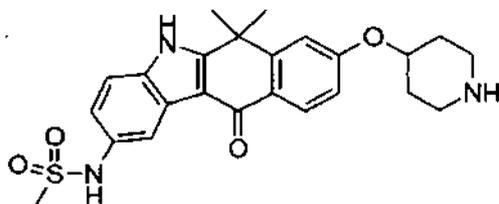
CLEM: m/z 554 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,60 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 565] (Ejemplo de referencia)

Compuesto P8

5 N-[6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-2-il]-metanosulfonamida



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto P7.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,27-7,29 (2 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 4,67-4,75 (1 H, m), 3,09-3,18 (2 H, m), 2,95 (3H, s), 2,77-2,87 (2 H, m), 1,70-1,84 (8 H, m)

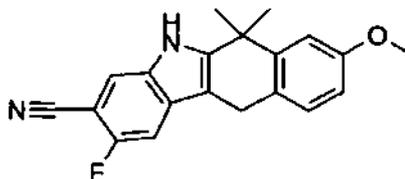
15 CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis W)

20 [Ejemplo 566] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Q3 (intermedio)

25 2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A2 y 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina.

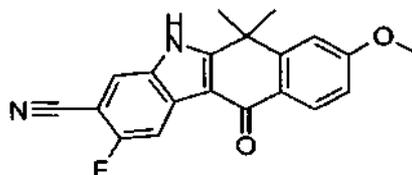
CLEM: m/z 321 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,13 min (condición de análisis W)

35 [Ejemplo 567] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Q4 (intermedio)

40 2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Q3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,91 (3 H, s), 1,78 (3H, s)

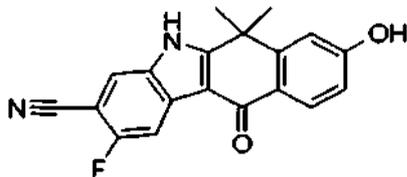
CLEM: m/z 335 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,61 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 568] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto Q5 (intermedio)

2-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Q4.

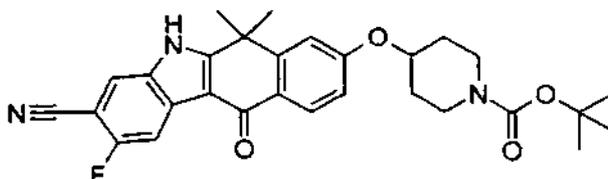
CLEM: m/z 321 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 569] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto Q6 (intermedio)

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Q5.

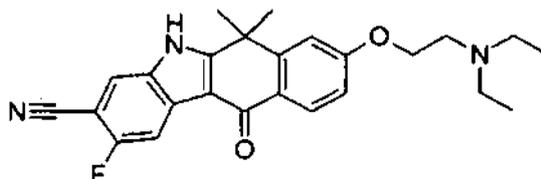
30 CLEM: m/z 504 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,25 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 570] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto Q7

8-(2-Dietilamino-etoxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Q5.

45 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,26 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,98 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,72 (4 H, c, J = 7,2 Hz), 1,81 (6H, s), 1,13 (6 H, t, J = 7,2 Hz)

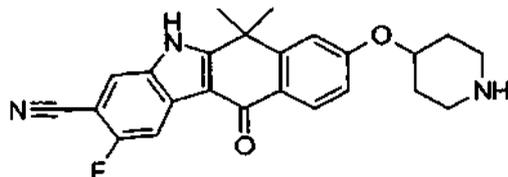
CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 571] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto Q8

2-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Q6.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,11 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,58-4,69 (1 H, m), 2,93-3,05 (2 H, m), 2,60-2,69 (2 H, m), 1,94-2,03 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,45-1,57 (2H, m)

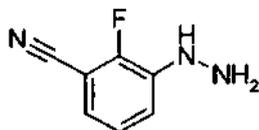
CLEM: m/z 404 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 572] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto R2

2-Fluoro-3-hidrazinilbenzonitrilo

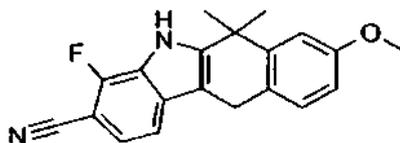


30 Se disolvió 3-amino-2-fluoro-benzonitrilo (100 mg, 0,735 mmol) en agua (0,94 ml), se añadió ácido clorhídrico conc. (0,74 ml) a 0 °C y después se añadió adicionalmente una solución acuosa (0,294 ml) de nitrito sódico (61 mg, 0,882 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución en ácido clorhídrico conc. (0,94 ml) de cloruro de estaño (321 mg, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A partir de entonces, la solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos se obtuvieron después de la concentración a presión reducida para dar el compuesto diana como un producto en bruto.

40 [Ejemplo 573] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R3

4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



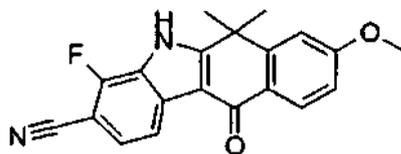
45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto A2 y Compuesto R2.

50

[Ejemplo 574] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R4

5 4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R3.

CLEM: m/z 335 [M+H]⁺

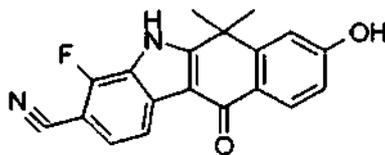
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis U)

15

[Ejemplo 575] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R5

20 4-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R4.

CLEM: m/z 321 [M+H]⁺

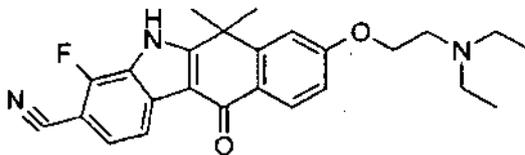
Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 576] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R6

35 8-(2-Dietilamino-etoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R5.

CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

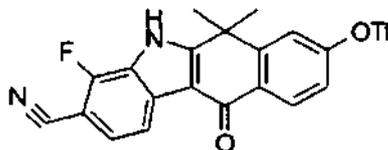
Tiempo de retención de HPLC: 1,51 min (condición de análisis S)

45

[Ejemplo 577] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R7

5 Ácido 3-ciano-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il trifluorometanosulfónico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R5.

CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

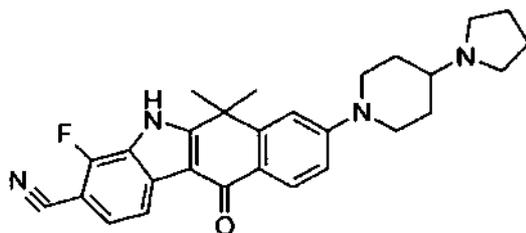
Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min (condición de análisis Y)

15

[Ejemplo 578] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R8-1

20 4-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

CLEM: m/z 457 [M+H]⁺

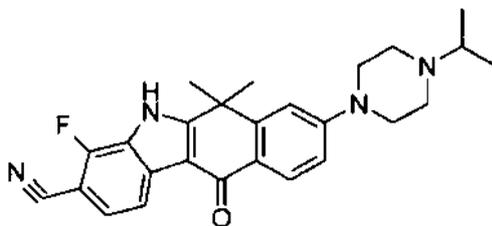
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

30

[Ejemplo 579] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R8-2

35 4-Fluoro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R7.

CLEM: m/z 431 [M+H]⁺

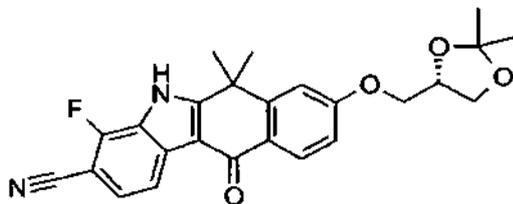
Tiempo de retención de HPLC: 2,07 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 580] (Ejemplo de referencia)

Compuesto R9-1

5 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3,1-dioxolan-4-ilmetoxi]-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

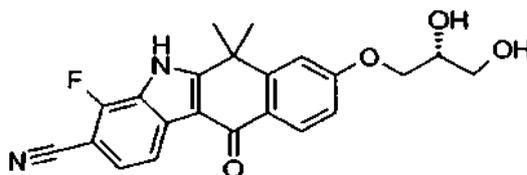


10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto R5 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

[Ejemplo 581] (Ejemplo de referencia)

15 Compuesto R9-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto R9-1 (9,9 mg, 80 %).

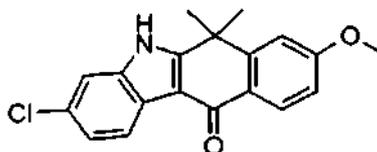
CLEM: m/z 395 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 582] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto S1-1

3-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona

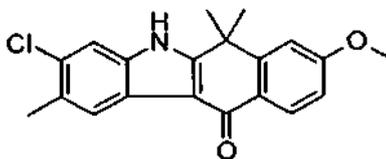


35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1 y Compuesto A4, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto A2 y sal del ácido clorhídrico de (3-clorofenil)-hidrazina.

40

[Ejemplo 583] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S1-2

5 3-Cloro-8-metoxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

10 Se disolvieron 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 99,1 mg, 0,485 mmol) y sal del ácido clorhídrico de (3-cloro-4-metil-fenil)hidrazina (100,4 mg, 1,1 equiv.) en TFA (1 ml) y la mezcla se irradió con microondas a 80 °C durante 10 min en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos obtenidos de los mismos se disolvieron en THF (2 ml) y agua (0,2 ml), se añadió DDQ (125,7 mg, 1,1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se añadió con el disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo, y los componentes del punto de partida se retiraron por columna sobre gel de sílice de tipo seco. El eluyente se concentró a presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (19,4 mg, 12 %).

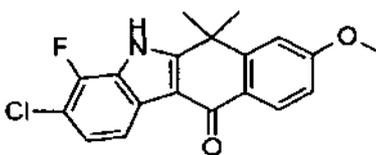
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,2 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,90 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 1,73 (6 H, s),

CLEM: m/z 340 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 584] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S1-3

30 3-Cloro-4-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

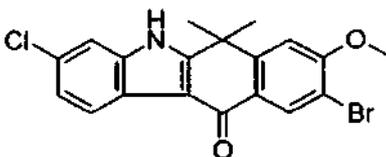
35 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A3-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A2 y (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina.

CLEM: m/z 344, 346 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 585] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S1-4

45 9-Bromo-3-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

50 Se disolvieron 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1, 0,2 g, 0,71 mmol) y sal del ácido clorhídrico de 3-clorofenilhidrazina (0,17 g, 1,3 equiv.) en ácido acético (0,5 ml). En atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción

se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración a presión reducida, los residuos obtenidos de los mismos se disolvieron en THF (3 ml) que comprendió agua al 10 %, se añadió DDQ (227 mg, 3 equiv.) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se añadió con el líquido mezcla de THF/éter dietílico (1 : 1) y se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico y salmuera saturada. Después de secarse con sulfato sódico, la mezcla se filtró y los residuos resultantes obtenidos después de la concentración a presión reducida se lavaron con el líquido mezcla de hexano/éter dietílico (1 : 1) para obtener el compuesto del título (polvo de color pardo, 86 mg).

10 CLEM: m/z 404, 406, 408 [M+H]⁺

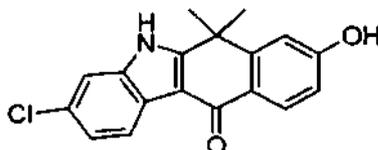
Tiempo de retención de HPLC: 3,02 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 586] (Ejemplo de referencia)

15

Compuesto S2-1

3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



20

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto S1-1.

25 CLEM: m/z 312 [M+H]⁺

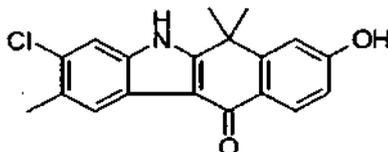
Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 587] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto S2-2

3-Cloro-8-hidroxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35

Se agitaron 3-cloro-8-metoxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-2, 18,9 mg, 0,0556 mmol) y cloruro de piridinio (220 mg, 34 equiv.) a 185 °C durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

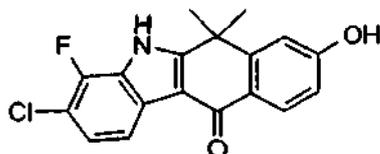
40

[Ejemplo 588] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S2-3

45

3-Cloro-4-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



50

Se mezclaron 3-cloro-4-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-3, 220,0 mg, 0,640 mmol) y cloruro de piridinio (800 mg, 6,922 mmol) entre sí, se calentó a 160 °C, y después se agitó durante 20 h. La solución de reacción se añadió con agua. Como resultado, se obtuvo un sólido de color negro como un precipitado,

que después se filtró y se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (139,4 mg, 66 %).

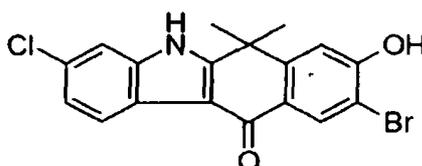
CLEM: m/z 330 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 589] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S2-4

9-Bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto S1-4.

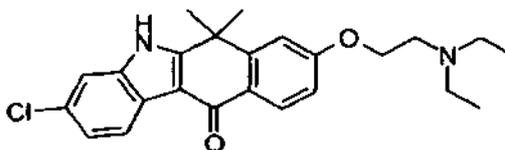
CLEM: m/z 390, 392, 394 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 590] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S3

3-Cloro-8-(2-dietilaminoetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (CH5263231-000)



Se disolvió 3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-1, 10 mg, 0,03207 mmol) en DMF (0,1 ml), se añadieron (2-cloroetil)dietilamina (5,5 mg, 0,03207 mmol) y carbonato de cesio (20,9 mg, 0,06414 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía NH en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (11,6 mg, 76 %).

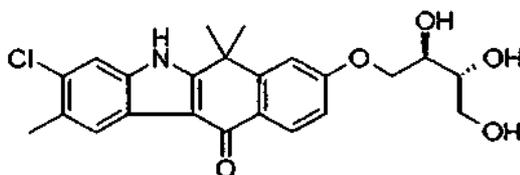
CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,49 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 591] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S4

3-Cloro-2,6,6-trimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



El producto en bruto del Compuesto S2-2 se disolvió en THF (0,4 ml) en atmósfera de nitrógeno, junto con una solución en THF (0,2 ml) de trifenilfosfina (18,9 mg, 1,3 equiv.) y [(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-

dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (17 mg, 1,2 equiv.). Se añadió DEAD (solución en tolueno al 40 %, 0,0031 ml, 1,2 equiv.) a la solución, que después se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y a 40 °C durante 4 h. La solución de reacción se añadió con trifetilfosfina (18,9 mg, 1,3 equiv.) y DEAD (solución en tolueno al 40 %, 0,002 ml, 0,8 equiv.) y se agitó a 40 °C durante una noche. La solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por TLC preparativa (acetato de etilo/hexano) para obtener el producto en bruto de 8-[(4R,5R)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-cloro-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (12,6 mg).

El resultante se disolvió en THF (0,15 ml) y metanol (0,03 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido sulfúrico 0,5 M (0,05 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió éter dietílico y se añadieron adicionalmente a la misma hidrogenocarbonato sódico (8,4 mg) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El sólido obtenido a partir de la concentración a presión reducida se lavó con diclorometano para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 5,3 mg, 22 %).

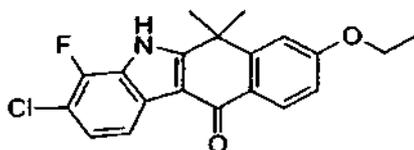
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,31 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,78 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 4,60 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 4,52 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 4,18-4,22 (1 H, m), 4,02-4,06 (1 H, m), 3,85-3,95 (1 H, m), 3,50-3,60 (2 H, m), 3,40-3,46 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,73 (3 H, s),
CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 592] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S5

3-Cloro-8-etoxi-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto S6.

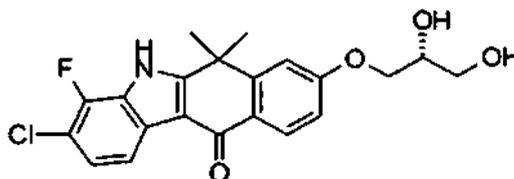
CLEM: m/z 358 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 593] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S6

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-cloro-4-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-3, 20,0 mg, 0,061 mmol) en THF (0,25 ml), se añadieron ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (9,8 ml, 0,079 mmol), trifetilfosfina (20,7 mg, 0,079 mmol) y ácido dietil azodicarboxílico (35,9 ml, 0,079 mmol) y después se agitó a 40 °C durante 5 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el intermedio, 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona. Este compuesto se disolvió en THF (0,10 ml) y MeOH (0,08 ml), se añadió ácido sulfúrico (0,5 M, 0,045 ml) y después se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución de reacción se añadió con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido de color amarillo obtenido después de la concentración

a presión reducida se lavó con un disolvente cloruro de metileno/hexano y se filtró para obtener el compuesto del título (4,3 mg, 18 %).

CLEM: m/z 404 [M+H]⁺

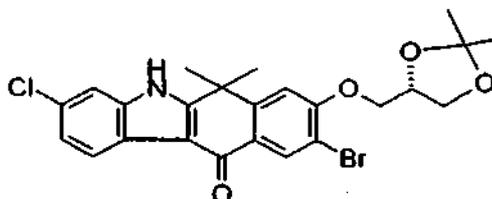
5

Tiempo de retención de HPLC: 2,34 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 594] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto S7-1

3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 9-bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-4, 76 mg, 0,2 mmol) y trifenilfosfina (69 mg, 1,3 equiv.) con THF (2 ml), y se añadieron gota a gota a la misma ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (35 mg, 1,3 equiv.) y una solución 2,19 N en tolueno (118 ml, 1,3 equiv.) de ácido dietil azodicarboxílico, seguido de agitación a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para dar un sólido, que después se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo de color pardo, 53 mg).

20

25 CLEM: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

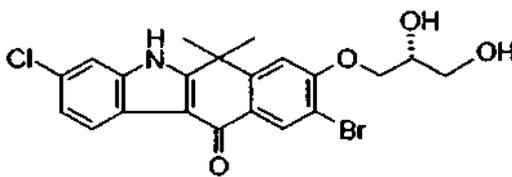
Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 595] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto S7-2

9-Bromo-3-cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35

Se disolvió 3-cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 56 mg, 0,11 mmol) en metanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,2 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se añadieron con metanol para obtener un sólido precipitado, que después se filtró para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 26 mg).

40

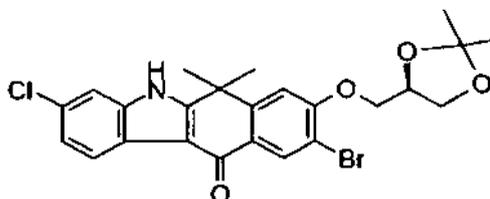
CLEM: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 596] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S7-3

5 3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 9-bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-4, 112 mg, 0,29 mmol) y trifetilfosfina (227 mg, 3 equiv.) con THF (2 ml), y se añadieron gota a gota ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (114 mg, 3 equiv.) y una solución 2,19 N en tolueno (0,4 ml, 3 equiv.) de ácido dietil azodicarboxílico, seguido de agitación a 40 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 100 mg).

15 CLEM: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

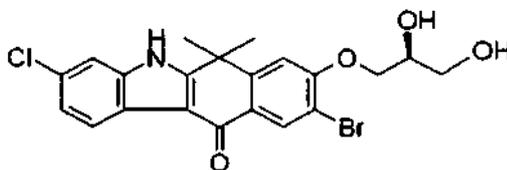
Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis C)

20

[Ejemplo 597] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S7-4

25 9-Bromo-3-cloro-8-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto S7-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto S7-3.

CLEM: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

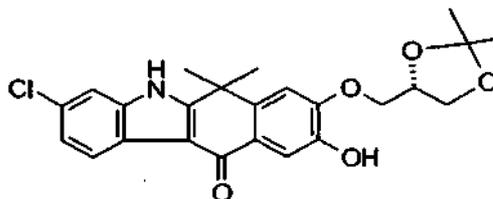
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

35

[Ejemplo 598] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S8-1

40 9-Hidroxi-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 Se disolvió 9-bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 30 mg, 0,06 mmol) en el disolvente mezcla de agua · dioxano (1:1) (0,5 ml), se añadió complejo tris(bencilidenacetoadipaladio)cloroformo (3,1 mg, 0,05 equiv.), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (2,5 mg, 0,1 equiv.) y KOH (solución acuosa 0,5 N, 180 ml, 1,5 equiv.) y se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y los residuos

resultantes se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 4,6 mg).

CLEM: m/z 442, 444 [M+H]⁺

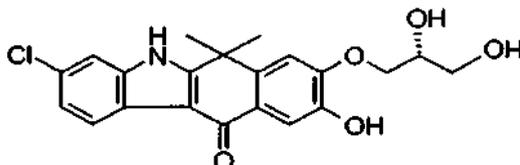
5 Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 599] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S8-2

10

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto S7-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto S8-1.

CLEM: m/z 402, 404 [M+H]⁺

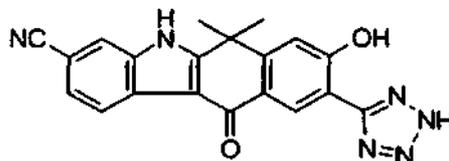
20 Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (Condición de análisis I)

[Ejemplo 600] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S9-1

25

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(H-tetrazol-5-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 Se disolvió 9-bromo-3-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-4, 150 mg, 0,37 mMol) en NMP, se añadió CuCN (100 mg, 3 equiv.) y se agitó a 210 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con agua y acetato de etilo y el sólido precipitado se filtró para retirar el disolvente. Los residuos obtenidos se disolvieron en DMF (1 ml), se añadió azida sódica (100 mg, 8 equiv.) y cloruro de amonio (5 mg), y después se agitó a 120 °C durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de añadir agua, los materiales insolubles se filtraron y se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (6,5 mg).

35

CLEM: m/z 371 [M+H]⁺

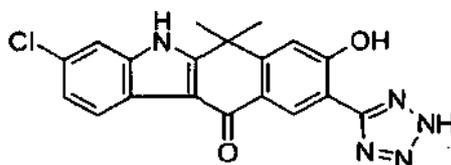
40 Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 601] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S9-2

45

3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-9-(1H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



50 El compuesto del título se obtuvo como un intermedio para la síntesis del Compuesto S9-1.

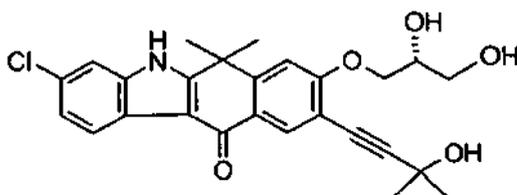
CLEM: m/z 380, 382 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis C)

5 [Ejemplo 602] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S10

10 3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 A la mezcla de 9-bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 50 mg, 0,1 mmol), dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) (2,6 mg, 0,01 equiv.), carbonato de cesio (195 mg, 6 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (14,3 mg, 0,03 equiv.), se le añadió acetonitrilo (2 ml) y se agitó a 80 °C durante 12 h. Los residuos en forma de alquitrán obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (polvo de color pardo, 105 mg).

20 El 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona resultante (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y los residuos resultantes se lavaron con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (polvo de color amarillo pálido, 5,2 mg).

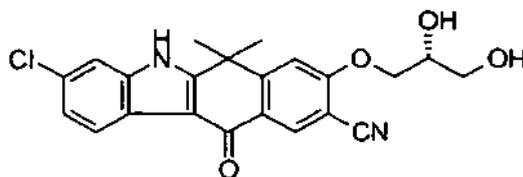
25 CLEM: m/z 468, 470 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis C)

30 [Ejemplo 603] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S11-1

35 3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrilo



40 Se disolvió 3-cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-2, 17 mg, 37 μmol) en DMA, se añadió CuCN (17 mg, 5 equiv.) y se agitó a 220 °C durante 2 h en irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo y el sólido precipitado se filtró para retirar el disolvente. Los residuos resultantes se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (4 mg).

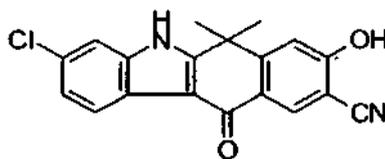
45 CLEM: m/z 409,411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 604] (Ejemplo de referencia)

Compuesto S11-2

5 3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrilo



10 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto S11-1.

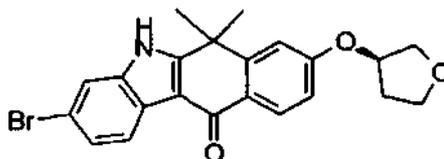
CLEM: m/z 337, 339 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis C)

15 [Ejemplo 605] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T1-1

20 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y (S)-tetrahidro-furan-3-ol.

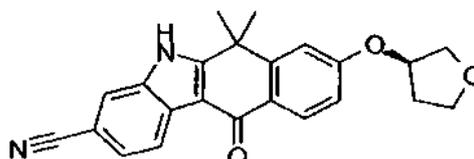
CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis D)

30 [Ejemplo 606] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T1-2

35 6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T1-1.

CLEM: m/z 373 [M+H]⁺

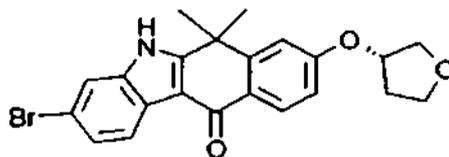
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis A)

45

[Ejemplo 607] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T2-1

5 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(S)tetrahydro-furan-3-il]oxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y (R)-tetrahydro-furan-3-ol.

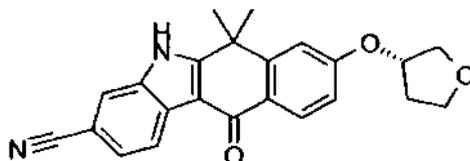
CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,12 min (condición de análisis H)

15 [Ejemplo 608] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T2-2

20 6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T2-1.

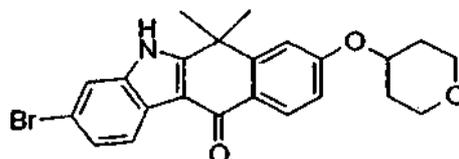
CLEM: m/z 373 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis D)

30 [Ejemplo 609] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T3-1

35 3-Bromo-6,6-dimetil(tetrahydro-piran-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y tetrahydro-piran-4-ol.

CLEM: m/z 440 [M+H]⁺

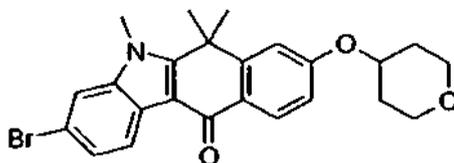
Tiempo de retención de HPLC: 8,07 min (condición de análisis H)

45

[Ejemplo 610] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T3-2

5 3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A10-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T3-1.

CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

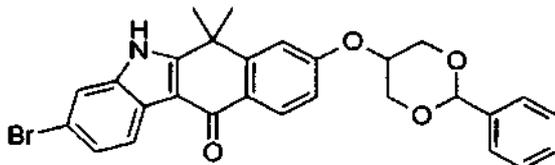
Tiempo de retención de HPLC: 6,88 min (condición de análisis H)

15

[Ejemplo 611] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T4-1

20 3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y 5-fenil-[1,3]dioxan-2-ol.

CLEM: m/z 518 [M+H]⁺

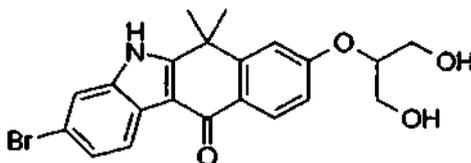
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis D)

30

[Ejemplo 612] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T4-2

35 3-Bromo-8-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-13-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T4-1.

CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

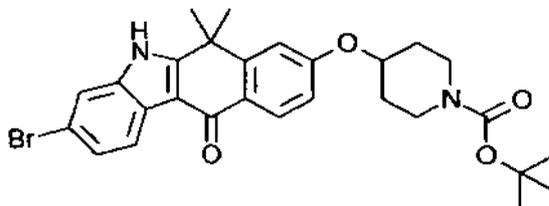
Tiempo de retención de HPLC: 4,64 min (condición de análisis H)

45

[Ejemplo 613] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T5-1

5 4-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico éster *terc*-butílico del ácido



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

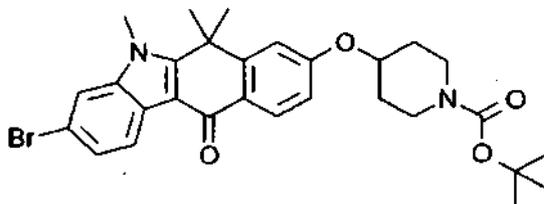
CLEM: m/z 539 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 614] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T5-2

20 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-bromo-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A10-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T5-1.

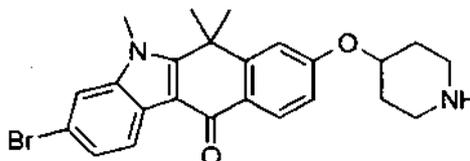
CLEM: m/z 553 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 615] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto T5-3

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T5-2.

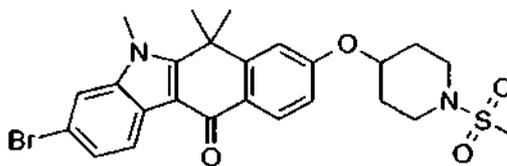
CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 616] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T5-4

5 3-Bromo-8-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T5-3 y cloruro de metanosulfonylo.

CLEM: m/z 531 [M+H]⁺

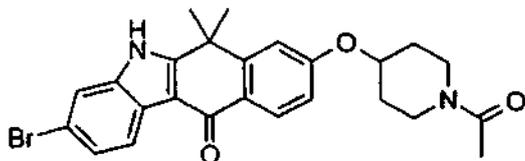
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

15

[Ejemplo 617] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T5-5

20 8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T5-3 y anhídrido acético.

CLEM: m/z 482 [M+H]⁺

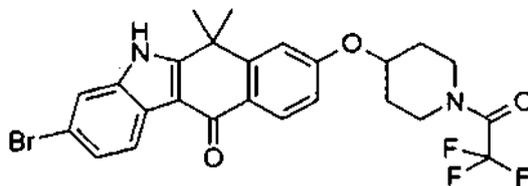
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis D)

30

[Ejemplo 618] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T6-1

35 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-iloxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T6-2 y anhídrido trifluoroacético.

CLEM: m/z 535 [M+H]⁺

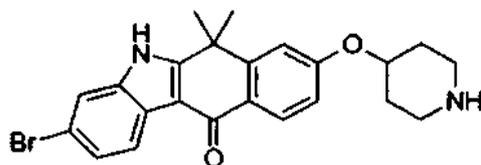
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis D)

45

[Ejemplo 619] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T6-2

5 3-Bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 Se disolvió 3-bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-iloxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T6-1, 28,0 mg, 52,3 μ mol) en THF (1,00 ml) y metanol (0,50 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (1,00 ml, 20 % en peso) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con una solución mezcla de cloroformo y metanol, y se secó sobre sulfato sódico. Entonces, después de la filtración y la concentración a presión reducida, se obtuvo 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona como un producto en bruto.

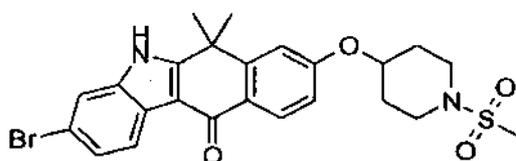
15 CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis D)

20 [Ejemplo 620] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T6-3

25 3-Bromo-8-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T6-2 y cloruro de mesilo.

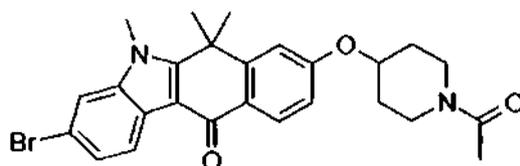
CLEM: m/z 517 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis D)

35 [Ejemplo 621] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T6-4

40 8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-bromo-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T6-2 y anhídrido acético.

CLEM: m/z 496 [M+H]⁺

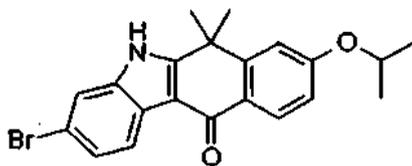
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis D)

50

[Ejemplo 622] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T7-1

5 3-Bromo-8-isopropoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto T4-1.

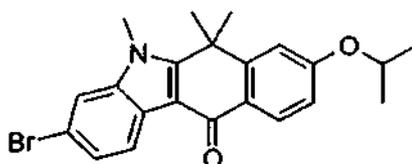
CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,18 min (condición de análisis F)

15 [Ejemplo 623] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T7-2

20 3-Bromo-8-isopropoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A10-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T7-1.

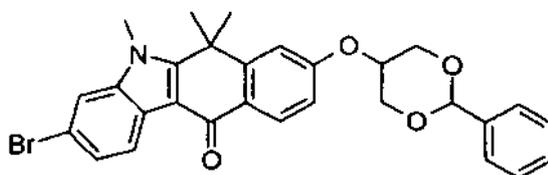
CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis D)

30 [Ejemplo 624] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T8-1

35 3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A10-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T4-1.

CLEM: m/z 532 [M+H]⁺

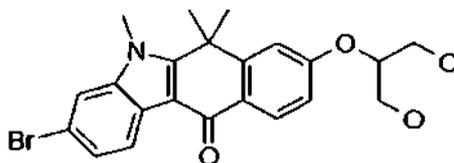
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis D)

45

[Ejemplo 625] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T8-2

5 3-Bromo-8-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-13-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T4-1.

CLEM: m/z 444 [M+H]⁺

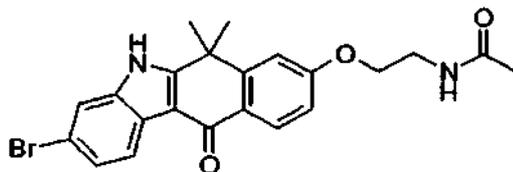
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis D)

15

[Ejemplo 626] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T9

20 N-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,1-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-acetamida



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y (N-(2-cloro-etil)-acetamida.

CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

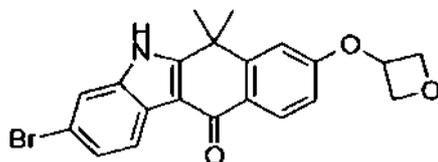
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis D)

30

[Ejemplo 627] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T10

35 3-Bromo-6,6-dimetil-8-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y oxetan-3-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

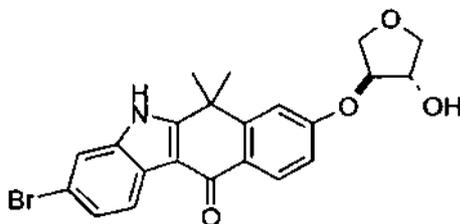
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis D)

45

[Ejemplo 628] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T11

5 3-Bromo-8-(4-hidroxi-tetrahydro-furan-3-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2,2-dióxido de tetrahydro-furo[3,4-d][1,3,2]dioxatiol (71,5 mg, 0,420 mmol) en DMF (1,40 ml), se añadieron 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 50,0 mg, 0,140 mmol) y carbonato de cesio (228 mg, 0,700 mmol) y se agitó a 80 °C durante 15 h. Posteriormente, se añadieron ácido sulfúrico (0,10 ml, 18 M), THF (3,00 ml) y agua (0,50 ml) a la mezcla, que después se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y adicionalmente a 60 °C durante 24 h. La solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con diclorometano y se purificaron por cromatografía NH en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/THF) para obtener el compuesto diana (44,7 mg, 72 %).

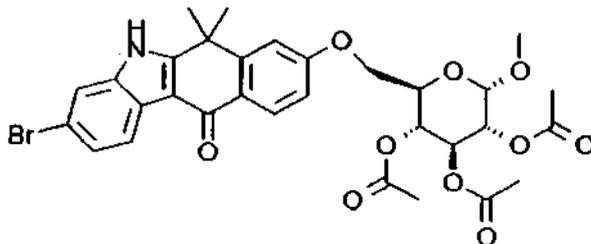
20 CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 629] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto T12-1

(2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-Diacetoxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxy)-2-metoxi-tetrahydro-piran-3-il éster del ácido acético



30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y 2,3,4-tri-O-acetil-a-D-glucopiranosido de metilo.

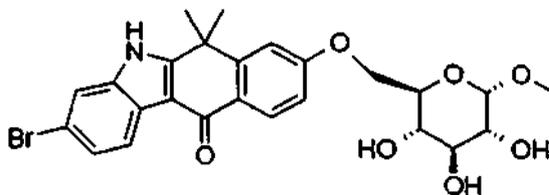
35 CLEM: m/z 658 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 630] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T12-2

5 3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxitetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En atmósfera de nitrógeno, a (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-il éster del ácido acético (Compuesto T12-1, 34,0 mg, 51,63 mmol), se le añadió una solución en metanol (2,50 ml, 2 M) de amoníaco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se lavaron con éter dietílico para obtener el compuesto diana (25,7 mg, 94 %).

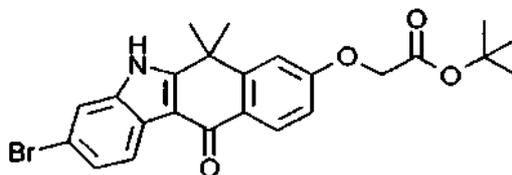
15 CLEM: m/z 532 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis D)

20 [Ejemplo 631] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-1

25 Éster *terc*-butílico del ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)acético



30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y bromo-acético éster *terc*-butílico del ácido.

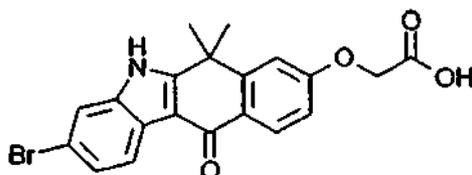
35 CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 632] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-2

40 Ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético



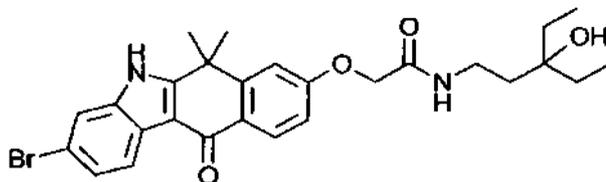
45 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-1.

CLEM: m/z 414 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 633] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-3

5 2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-acetamida

10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió (3-azida-1,1-dietil-propoxi)-trimetil-silano (16,6 mg, 72,42 mmol) en tolueno (0,48 ml), se añadieron ácido 3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi-acético (20,0 mg, 48,28 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A partir de entonces, la mezcla se añadió con trimetilfosfina (10,2 ml, 96,56 mmol) y se agitó a 80 °C durante 22 h. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto diana (0,7 mg, 3 %).

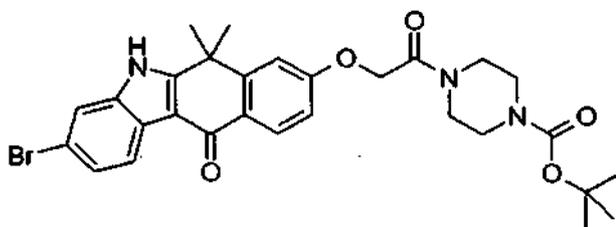
CLEM: m/z 527 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 634] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-4

25 Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico



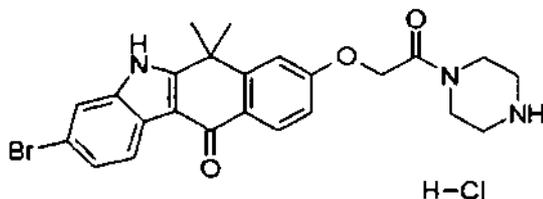
30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-2 y 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina.

CLEM: m/z 582 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 635] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto T13-5

Sal del ácido clorhídrico de 3-bromo-6,6-dimetil-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

45 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-4.

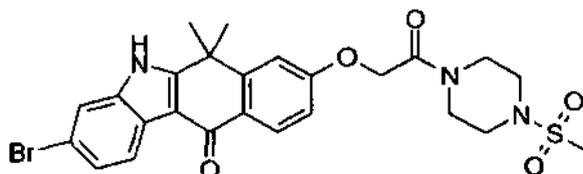
CLEM: m/z 482 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis D)

5 [Ejemplo 636] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 13-6

10 3-Bromo-8-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-5 y cloruro de metanosulfonilo.

15

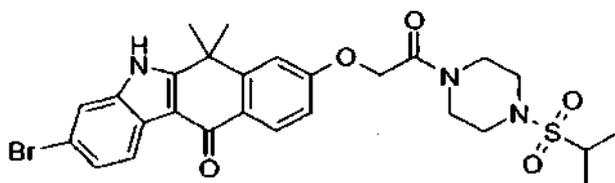
CLEM: m/z 560 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis D)

20 [Ejemplo 637] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-7

25 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-oxo-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]-etoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-5 y cloruro de isopropilsulfonilo.

30

CLEM: m/z 588 [M+H]⁺

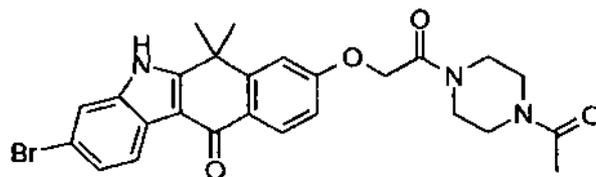
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis D)

35 [Ejemplo 638] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-8

40 8-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

40



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-5 y anhídrido acético.

45

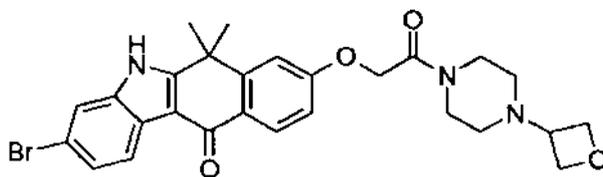
CLEM: m/z 524 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,85 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 639] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-9

5 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-5 y 3-oxetanona.

CLEM: m/z 538 [M+H]⁺

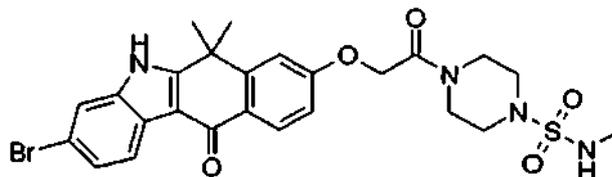
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis D)

15

[Ejemplo 640] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T13-10

20 Metilamida del ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il-oxi)-acetil]-piperazin-1-sulfónico



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T13-5 y metilamida del ácido 2-oxo-oxazolidin-3-sulfónico.

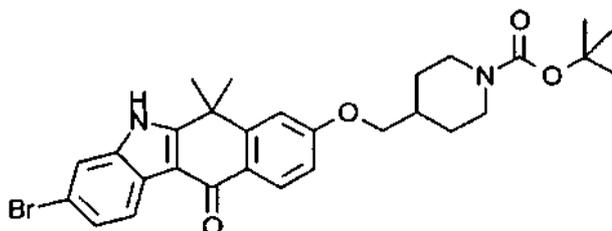
CLEM: m/z 575 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 641] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 14-1

35 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina.

CLEM: m/z 553 [M+H]⁺

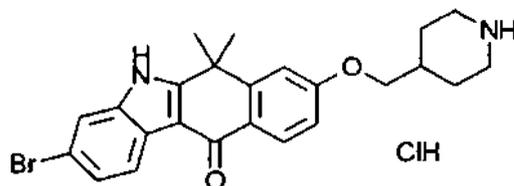
45

Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 642] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T14-2

5 Sal del ácido clorhídrico de 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-1.

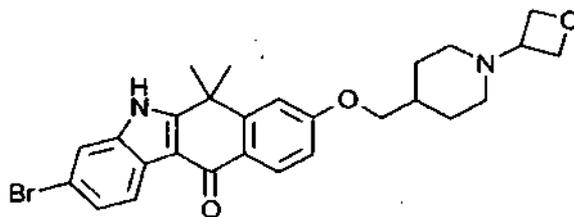
CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis D)

15 [Ejemplo 643] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T14-3

20 3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-2 y 3-oxetanona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,24 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, 8,8 Hz), 8,30 (1 H, d, 8,3 Hz), 7,57 (1 H, d, 1,5 Hz), 7,41 (1 H, dd, 8,3, 1,5 Hz), 7,08 (1 H, d, 2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, 8,8, 2,4 Hz), 4,60-4,95 (7 H, m), 3,93 (2 H, d, 5,9 Hz), 3,50 (1 H, m), 2,83 (2 H, d, 11,2 Hz), 1,89 (4 H, m), 1,78 (6 H, s),

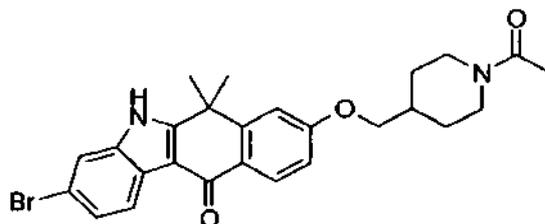
30 CLEM: m/z 509 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis A)

35 [Ejemplo 644] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 14-4

40 8-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-2 y anhídrido acético.

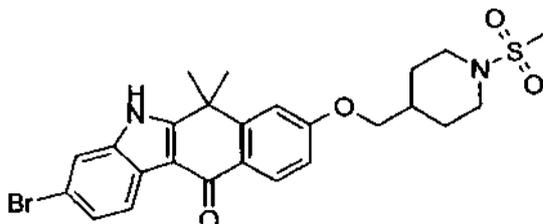
CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 645] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto T 14-5

3-Bromo-8-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-2 y cloruro de metanosulfonilo.

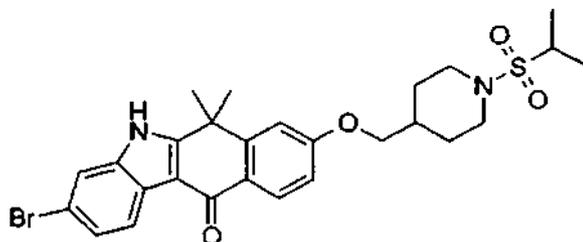
CLEM: m/z 531 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 646] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto T14-6

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-2 y cloruro de isopropilsulfonilo.

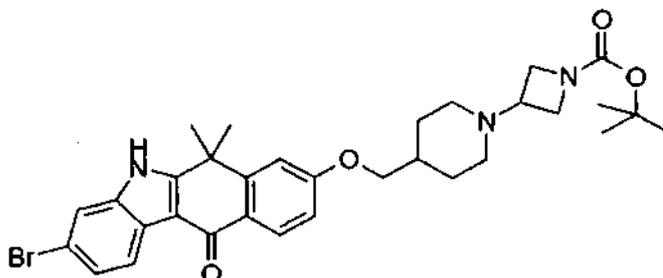
CLEM: m/z 559 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 647] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto T 14-7

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-piperidin-1-il]-azetidín-1-carboxílico



40

De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-2 y éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-azetidin-1-carboxílico.

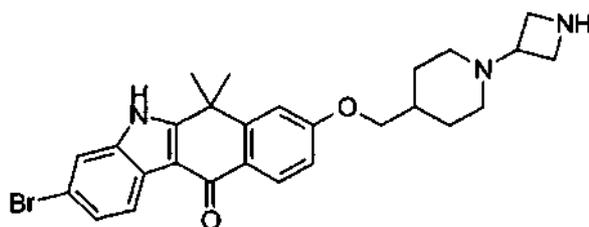
CLEM: m/z 608 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 648] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto T 14-8

8-(1-Azetidin-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-7.

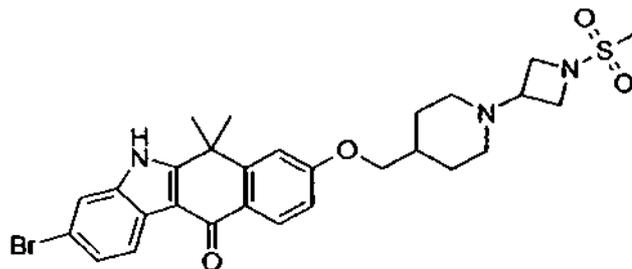
CLEM: m/z 508 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 649] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto T 14-9

3-Bromo-8-[1-(1-metanosulfonil-azetidin-3-il)-piperidin-4-ilmetoxil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-8 y cloruro de mesilo.

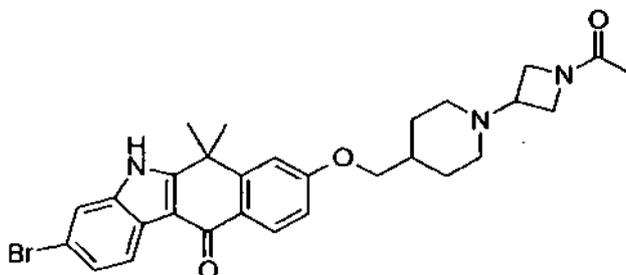
CLEM: m/z 586 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 650] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T14-10

5 8-[1-(1-Acetil-azetidín-3-il)-piperidín-4-ilmetoxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T14-8 y anhídrido acético.

CLEM: m/z 550 [M+H]⁺

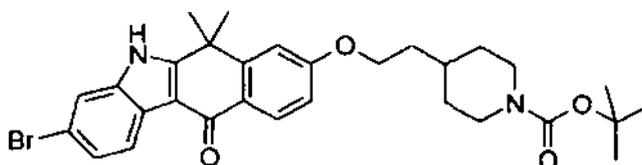
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis A)

15

[Ejemplo 651] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T15-1

20 Éster *terc*-butilico del ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-piperidín-1-carboxílico



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y N-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidinetanol.

CLEM: m/z 567 [M+H]⁺

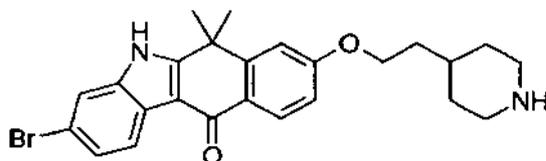
30 Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 652] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T15-2

35

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-piperidín-4-il-etoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T15-1.

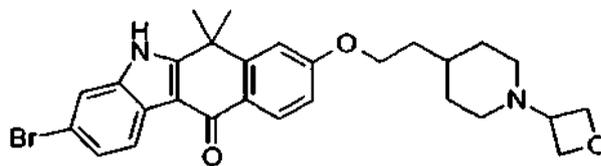
CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 653] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T15-3

5 3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il-etoxi)]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T15-2 y 3-oxetanona.

CLEM: m/z 523 [M+H]⁺

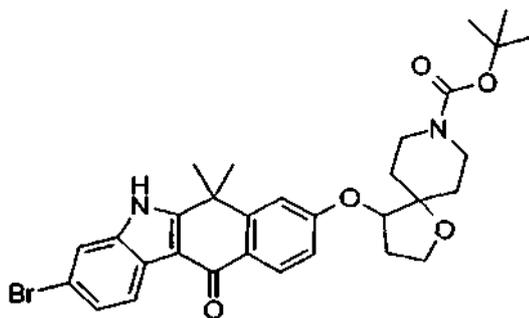
Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis D)

15

[Ejemplo 654] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T16-1

20 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



25 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y éster *tert*-butílico del ácido 3-hidroxi-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico.

CLEM: m/z 595 [M+H]⁺

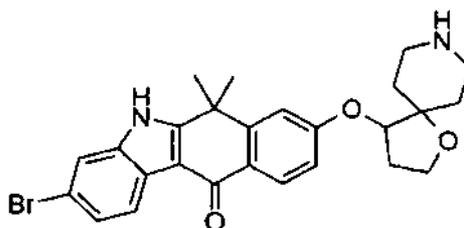
30

Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 655] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto T16-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxa-8-aza-soiro[4,5]decan-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40

De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T16-1.

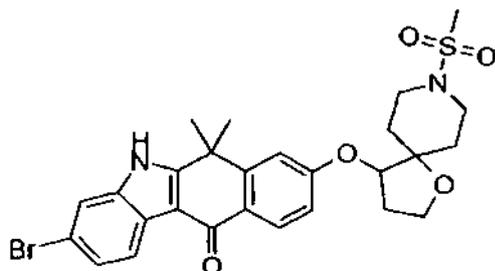
CLEM: m/z 496 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,99 min (condición de análisis A)

5 [Ejemplo 656] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T16-3

10 3-Bromo-8-(8-metanosulfonil-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T16-2 y cloruro de mesilo.

15

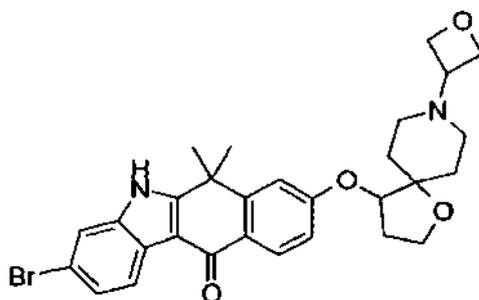
CLEM: m/z 573 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis A)

20 [Ejemplo 657] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T16-4

25 3-Bromo-6,6-dimetil-8-(8-oxetan-3-il-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



30 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T16-2 y 3-oxetanona.

30

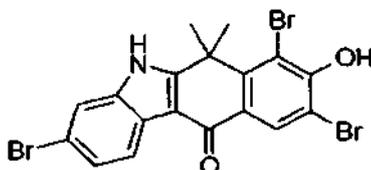
CLEM: m/z 551 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,01 min (condición de análisis A)

35 [Ejemplo 658] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T17-1

40 3,7,9-Tribromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-[1,3]dioxolan-2-ilideno-piperidin-1-carboxílico (100 g, 0,332 mmol) en diclorometano (2,50 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (30,8 ml, 0,348 mmol) a -20 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se enfrió a -70 °C, y después se añadió gota a gota con la solución en diclorometano (2,50 ml) de 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 177 mg, 0,498 mmol) y trietilamina (78,6 ml, 0,564 mmol). A partir de entonces, se añadieron a la misma sal del ácido trietilamina trifluorhídrico (262 ml, 1,610 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (460 mg, 1,610 mmol) y se agitó a -70 °C durante 1 h. La solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de aminosílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (42,0 mg, 25 %).

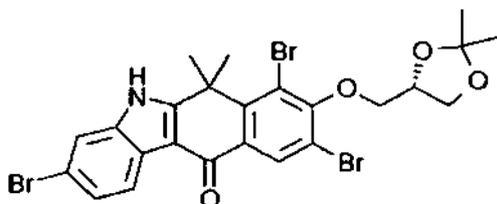
CLEM: m/z 511 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,34 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 659] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T17-2

3,7,9-Tribromo-8-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A17-1 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

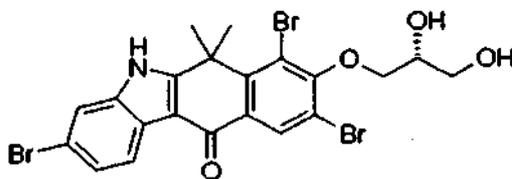
CLEM: m/z 625 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 660] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 17-3

3,7,9-Tribromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-poxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T17-2.

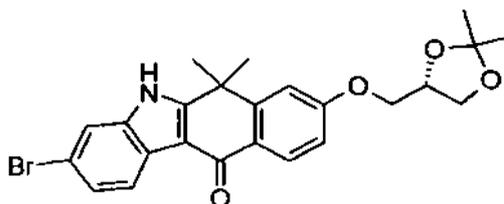
CLEM: m/z 585 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,44 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 661] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T18-1

5 3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 Se disolvió 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 18,0 mg, 50,5 mmol) en DMF (0,18 ml), se añadieron (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (14,5 mg, 0,0505 mmol) y carbonato potásico (10,0 mg, 0,07575 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 días. La solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto del título (16,6 mg, 70 %).

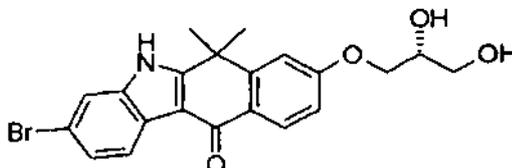
15 CLEM: m/z 470 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,01 min (condición de análisis F)

20 [Ejemplo 662] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 18-2

25 3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T18-1.

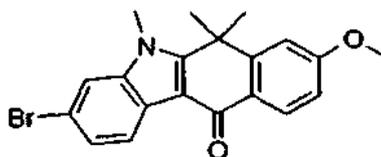
CLEM: m/z 430 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,72 min (condición de análisis H)

35 [Ejemplo 663] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 19-1-1

3-Bromo-8-metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A4.

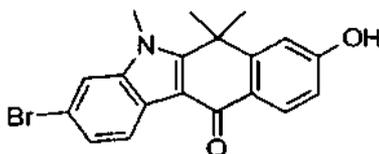
45 CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,84 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 664] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 19-1

5 3-Bromo-8-hidroxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T 19-1-1.

CLEM: m/z 370 [M+H]⁺

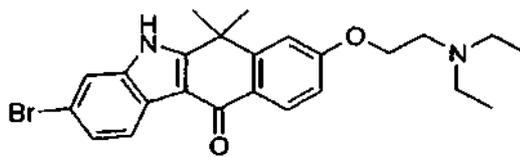
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis D)

15

[Ejemplo 665] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T19-2

20 3-Bromo-8-(2-dietilaminoetoxi)-6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 (9,8 mg, 36 %).

CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

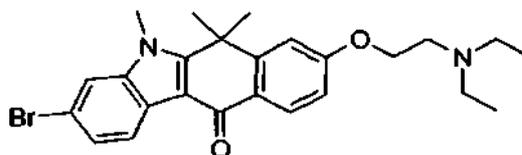
Tiempo de retención de HPLC: 1,96 min (condición de análisis D)

30

[Ejemplo 666] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T 19-3

35 3-Bromo-8-(2-dietilaminoetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T19-1.

CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

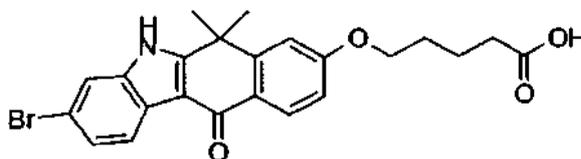
Tiempo de retención de HPLC: 2,09 min (condición de análisis D)

45

[Ejemplo 667] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T20

5 Ácido 5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-pentanoico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se hicieron reaccionar el Compuesto A5-1 y 5-bromovalerato de metilo, se añadió NaOH 1 N (140 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió con HCl 2 N (70 ml) y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por TLC preparativa (cloruro de metileno : metanol = 15 : 1) para obtener 7 mg (55 %).

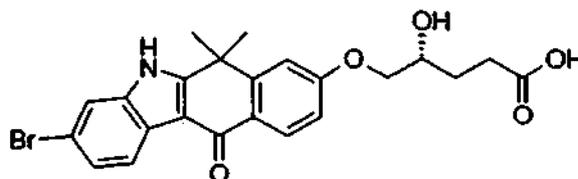
15 CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 5,88 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 668] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto T21

Ácido (R)-5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-4-hidroxi-pentanoico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T20, el compuesto del título se preparó a partir de la reacción entre el Compuesto A5-1 y (R)-5-oxo-tetrahidrofurano-2-il metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

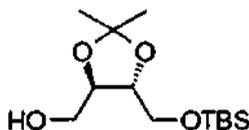
30 CLEM: m/z 471 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,57 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 669] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto T22-0

[5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol



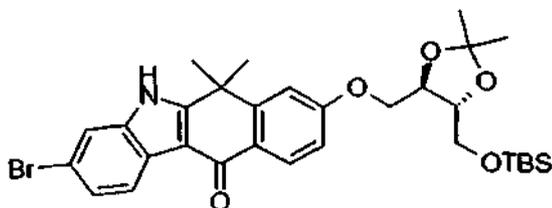
40 A THF (50 ml), se le añadió NaH (1,41 g, 0,032 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de ((4R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (5,0 g, 0,031 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de esto, se añadió TBSCl (5,11 g, 0,034 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (8,21 g, 96 %).

50 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,64-4,98 (6 H, m), 2,37 (1 H, m), 1,41 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 0,90 (9 H, s), 0,08 (6 H, s)

[Ejemplo 670] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-1

5 3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y [5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Compuesto T22-0) (704 mg, 80 %).

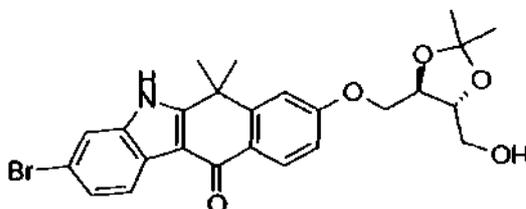
CLEM: m/z 614 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 671] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto T22-1-1

3-Bromo-8-((1R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 En atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en DMF (0,4 ml) de 3-bromo-8-[(1R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1, 50,3 mg, 0,0818 mmol) y yoduro de cobre (I) (34 mg), se le añadió metóxido sódico (solución 1 M en metanol, 0,82 ml, 0,818 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h y 45 min a temperatura ambiente de 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con éter dietílico y acetato de etilo y los materiales insolubles se retiraron por filtración sobre Celite. Los residuos concentrados se añadieron con éter dietílico, hexano, acetato de etilo y agua y después la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (Merck60 F₂₅₄, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo (1 : 2)} para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 22,6 mg, 55 %).

30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,44-8,38 (1 H, a), 8,39 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,31 (1 H, d, 8,2 Hz), 7,60 (1 H, d, 1,3 Hz), 7,44 (1 H, dd, 8,2 Hz, 1,3 Hz), 7,12 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,02 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 4,41-4,10 (4 H, m), 4,00-3,88 (1 H, m), 3,86-3,76 (1 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,49 (3 H, s)

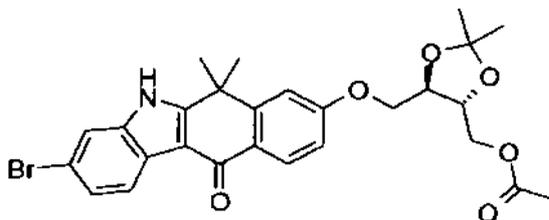
CLEM: m/z 500 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 672] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-1-2

- 5 (3R,4R)-5-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il éster del ácido acético



- 10 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis de T22-1-1 (sólido de color blanco, 17,8 mg, 40 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,92-8,80 (1 H, a), 8,40 (1 H, d, 8,9 Hz), 8,31 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,58 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,43 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,14 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,02 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,51-4,38 (1 H, m), 4,34-4,16 (4 H, m), 2,13 (3 H, s), 1,78 (6 H, s), 1,50 (6 H, s)

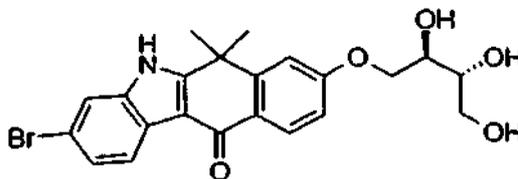
CLEM: m/z 542 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis C)

20 [Ejemplo 673] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-2

- 25 3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



- 30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T22-1 (2,83 g, 95 %).

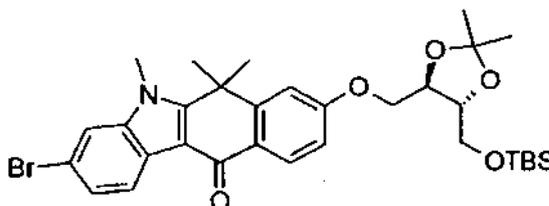
CLEM: m/z 460 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

35 [Ejemplo 674] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-3

- 40 3-Bromo-8-[(4R,SR)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



- 45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T22-1.

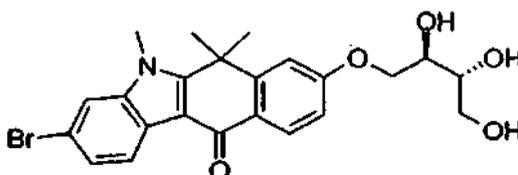
CLEM: m/z 628 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,74 min (condición de análisis F)

5 [Ejemplo 675] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-4

10 3-Bromo-8-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-pentiloxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T22-3.

15

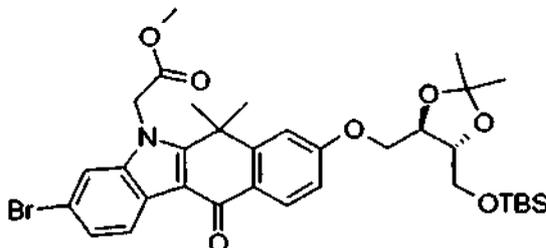
CLEM: m/z 475 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,86 min (condición de análisis H)

20 [Ejemplo 676] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-5

25 Éster metílico del ácido 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



30 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1,40,0 mg, 65,2 mmol) en DMF (0,20 ml), se añadió a 0 °C con bromoacetato de metilo (30,5 ml, 134,5 mmol) e hidruro sódico (4,5 mg, 132 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (44,5 mg, 85 %).

35

CLEM: m/z 686 [M+H]⁺

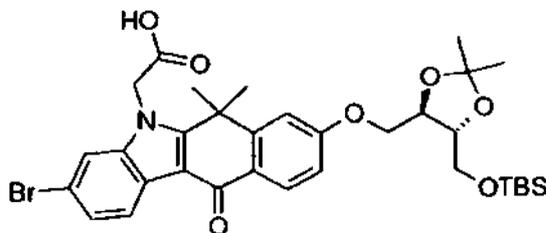
Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis D)

40

[Ejemplo 677] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-6

5 Ácido {3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético



10 Se disolvió éster metílico del ácido {3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético (Compuesto T22-5, 40 mg, 60,0 mmol) en el disolvente mezcla de metanol (120 ml) y agua (30 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (10 mg, 240 mmol) y después se agitó 40 °C
15 durante 15 min. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto diana (35,2 mg, 96 %).

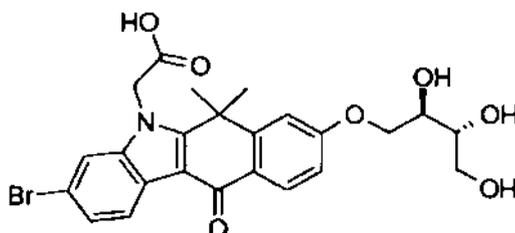
CLEM: m/z 672 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 678] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-7

25 Ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T22-6 (6,2 mg, 31 %).

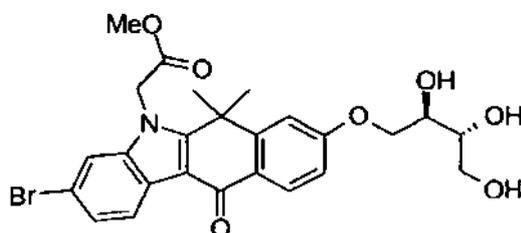
CLEM: m/z 518 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 679] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T22-8

40 Éster metílico del ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



Se disolvió ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético (Compuesto T22-6, 15,0 mg, 29,0 mmol) en metanol (0,30 ml), se añadió trimetilsilildiazometano (0,10 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto diana (15,2 mg, 96 %).

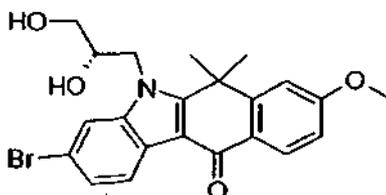
CLEM: m/z 532 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 680] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T23-1

3-Bromo-5-((R)-1,2-dihidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T18-1 y Compuesto T18-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A5-1 y (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

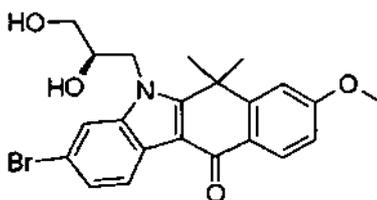
CLEM: m/z 366 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 681] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T23-2

3-Bromo-5-((S)-1,2-dihidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T18-1 y Compuesto T18-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A4 y (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

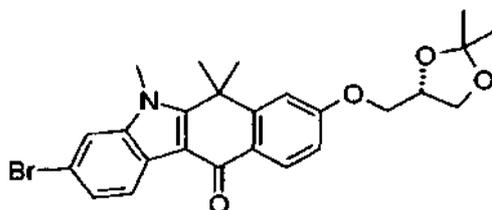
CLEM: m/z 366 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 682] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T24-1

5 3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en DMF (1 ml) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T18-1, 112,2 mg, 0,239 mmol) e hidruro sódico (60 %) (19 mg, 0,477 mmol), se enfrió en un baño de hielo, se añadió yoduro de metilo (37 ml, 0,596 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico en refrigeración con hielo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo/éter dietílico/hexano. La fase orgánica se lavó con agua y posteriormente con una solución acuosa de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida {Merck Kieselgel 160, solución para elución: hexano/acetato de etilo (1:1)} para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 107,3 mg, 93 %).

20 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,35 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,56 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,46 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,14 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,00 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,60-4,49 (1 H, m), 4,20-3,90 (4 H, m), 4,03 (3 H, s), 1,88 (6 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,43 (3 H, s)

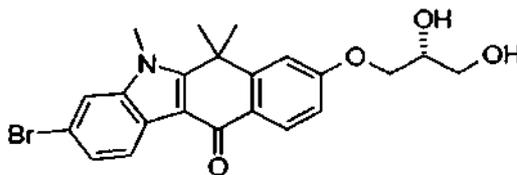
25 CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,59 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 683] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto T24-2

3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,15 ml)-MeOH (0,1 ml) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T24-1, 15,5 mg, 0,0320 mmol), se le añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (128 ml, 0,0640 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió éter dietílico y posteriormente hidrogenocarbonato sódico (11 mg). La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico/acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 11,9 mg, 84 %).

45 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,20 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,77 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,42 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,33 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,26-3,96 (3 H, m), 4,10 (3 H, s), 3,74-3,66 (1 H, m), 1,92 (6 H, s)

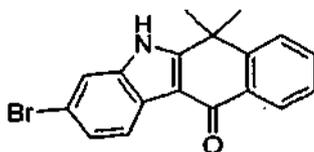
CLEM: m/z 444 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 4,65 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 684] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T25

5 3-Bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1 y Compuesto A4, el compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (560 mg).

CLEM: m/z 340 [M+H]⁺

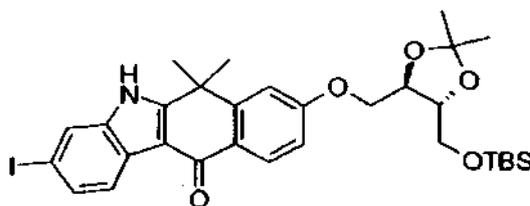
Tiempo de retención de HPLC: 4,57 min (condición de análisis H)

15

[Ejemplo 685] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T26-1

20 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilanitoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-yodo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



25 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilanitoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1,300 mg, 0,47 mmol), yoduro sódico (147 mg, 0,94 mmol) y yoduro de cobre (9,40 mg, 0,047 mmol) en dioxano (1,00 ml), se añadió (1R,2R)-N,N,N',N'-tetrametil-ciclohexano-1,2-diamina (15,4 ml, 0,094 mmol) y después se agitó a 110 °C durante 16 h. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto del título (220 mg, 70 %).

30

CLEM: m/z 662 [M+H]⁺

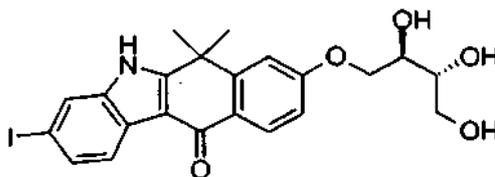
35 Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 686] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T26-2

40

3-Yodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T26-1 (17,0 mg, 90 %).

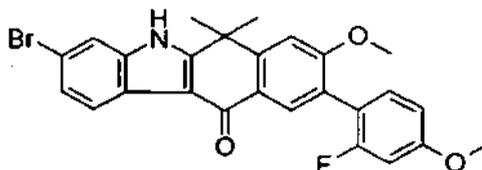
CLEM: m/z 508 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,77 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 687] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto T27-1

3-Bromo-9-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 A la mezcla de 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1,410 mg, 1,44 mmol), *tetraquistrifenilfosfina* paladio (80 mg, 0,05 equiv.) y carbonato sódico (614 mg, 4 equiv.), se le añadieron tolueno (3 ml) y agua (1 ml) y después se agitó a temperatura ambiente y at 90 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo mediante la adición de agua y éter dietílico, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los
15 residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (sólido de color blanco, 320 mg).

20 La 6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona obtenida de esta manera (320 mg, 0,1 mmol) y 3-bromofenilhidrazina (0,29 g, 1,3 equiv.) se disolvieron en ácido acético (1 ml) y se agitaron en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 8 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión
25 reducida se disolvieron en THF (3 ml), que comprendía agua al 10 %, se añadió DDQ (227 mg, 3 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción, se le añadió la solución mezcla de THF/éter dietílico (1:1), y la solución de reacción se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido de color rojo, 75 mg).

30 CLEM: m/z 494, 496 [M+H]⁺

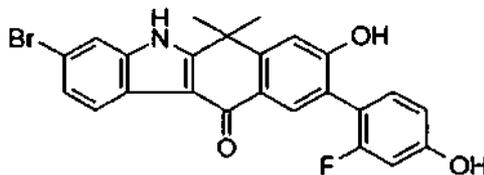
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis C)

35 [Ejemplo 688] (Ejemplo de referencia)

Compuesto T27-2

3-Bromo-9-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

40



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto T27-1.

CLEM: m/z 464,466 [M+H]⁺

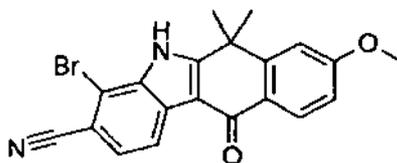
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis C)

50

[Ejemplo 689] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U5

5 4-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Se disolvió 2-bromo-3-nitro-benzonitrilo (Compuesto U1, 678 mg, 2,987 mmol) en etanol (20,9 ml) y agua (8,96 ml), se añadieron con ácido acético (2,39 ml, 41,81 mmol) y hierro (1,17 g, 20,91 mmol) y se agitó a 60 °C durante 18 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo 3-amino-2-bromo-benzonitrilo (Compuesto U2) como un producto en bruto.

15 El producto en bruto obtenido a partir de lo anterior se disolvió en una solución acuosa 12 M de ácido clorhídrico (4,00 ml), se añadió lentamente a 0 °C una solución acuosa en la que se disolvió nitrito sódico (247 mg, 3,584 mmol) en agua (3,58 ml) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. En condiciones protegidas de luz, una solución acuosa de dihidrato de cloruro de estaño (2,02 g, 8,961 mmol) disuelta en una solución acuosa 12 M de ácido clorhídrico (4,00 ml) se añadió lentamente a la solución de reacción a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante
20 1 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo 2-bromo-3-hidrazino-benzonitrilo (Compuesto U3) como un producto en bruto. En atmósfera de nitrógeno, el producto en bruto anterior y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 462 mg, 2,260 mmol) se añadieron con TFA (6,78 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración,
25 la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U4) como un producto en bruto. El producto en bruto anterior se disolvió en THF (10,0 ml) y agua (1,00 ml), se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,54 g, 6,780 mmol) y se agitó a temperatura ambiente
30 durante 20 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se extrajo con ciclopentilmetil éter, se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se lavaron con ciclopentilmetil éter para obtener el compuesto del título (460 mg, 52 %).

35 CLEM: m/z 395 [M+H]⁺

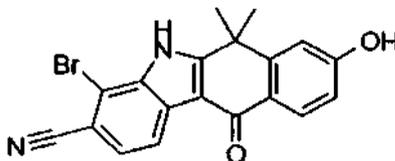
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 690] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto U6

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

Se añadió 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 325 mg, 0,822 mmol) con sal clorhidrato de piridina (3,80 g, 32,89 mmol) y se agitó a 160 °C durante 28 h. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró.
50 Después de la concentración a presión reducida, el compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto.

CLEM: m/z 381 [M+H]⁺

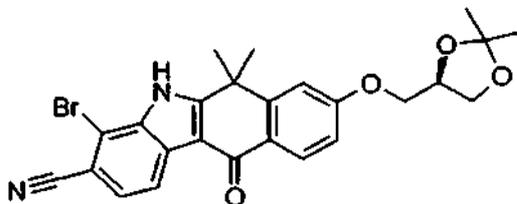
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis D)

55

[Ejemplo 691] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U7-1

5 4-Bromo-8-((R)-2,2-dimetil-[1,3,1-dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir de la reacción entre el Compuesto U6 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (354 mg, 87 %).

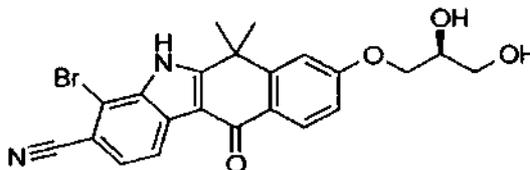
CLEM: m/z 495 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 692] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U7-2

20 4-Bromo-8-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U7-1.

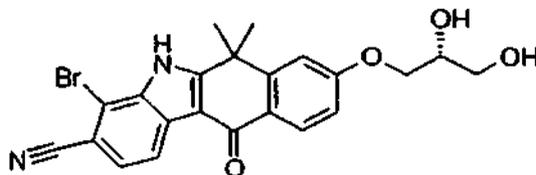
CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 693] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-2

35 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto U7-1 y Compuesto U7-2, el compuesto del título se preparó a partir de la reacción entre Compuesto U6 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (4,5 mg, 29 %).

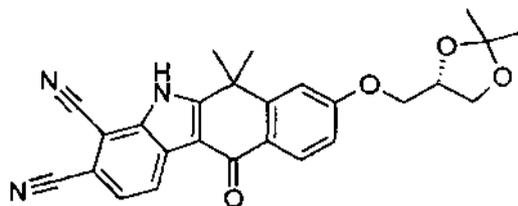
CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 694] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-3-1

5 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrilo



10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U6, 20,0 mg, 40,37 mmol) en DMA (0,35 ml), se añadió cianuro de cobre (I) (18,1 mg, 201,9 mmol) y se agitó a 200 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

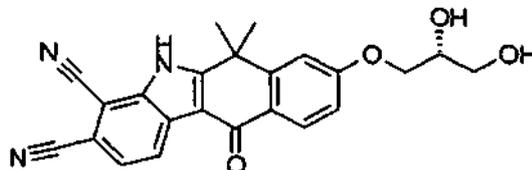
15 CLEM: m/z 442 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 695] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-3-2

25 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-3-1 (9,5 mg, 59 %).

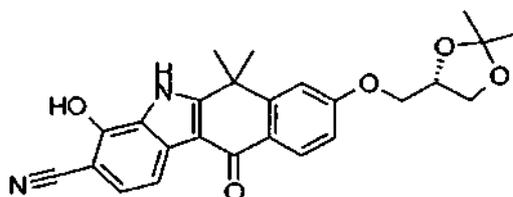
CLEM: m/z 402 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 696] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-4-1

40 8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto U9, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto U8-1 (9,5 mg, 59 %).

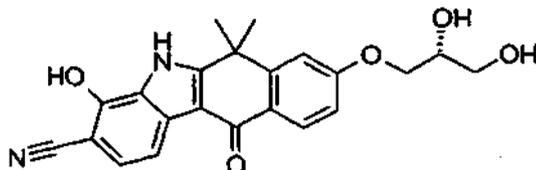
CLEM: m/z 433 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,34 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 697] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto U8-4-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-4-1 (producto en bruto) (9,7 mg, 52 %).

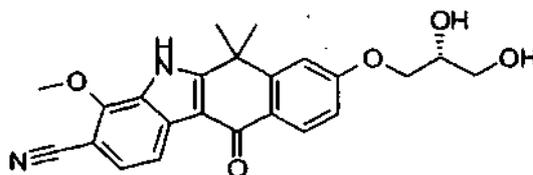
CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,69 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 698] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto U8-4-3

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-4-2, 8,0 mg, 20,39 mmol) en metanol (2,0 ml) y cloroformo (2,00 ml), se añadieron trimetilsilildiazometano (solución de éter dietílico, 2 M, 15,3 ml, 30,58 mmol) y diisopropiletamina (0,05 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 31 h. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (5,1 mg, 62 %).

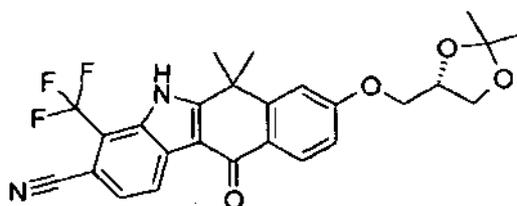
CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,74 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 699] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-5-1

40 8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 25,0 mg, 50,47 mmol) en DMF (0,75 ml), se añadieron yoduro de cobre (I) (48,0 mg, 252,3 mmol) y éster metílico del ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (31,9 ml, 252,3 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 2 días. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M),

se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

5

CLEM: m/z 485 [M+H]⁺

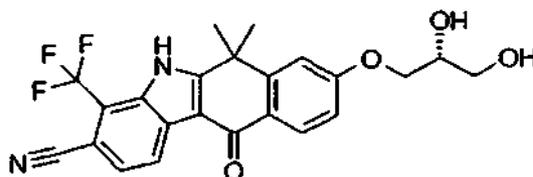
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis A)

10 [Ejemplo 700] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-5-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

15



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-5-1 (4,0 mg, 30 %).

20

CLEM: m/z 445 [M+H]⁺

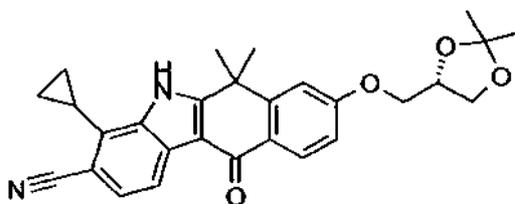
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis A)

25 [Ejemplo 701] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-6-1

4-Ciclopropil-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

30



En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (13,2 mg, 78,73 mmol) y fosfato potásico (212,27 mg, 212,0 mmol) en agua (0,20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la solución de reacción, se le añadieron 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 mmol), acetato de paladio (1,36 mg, 6,056 mmol) y triciclohexilfosfina (solución en tolueno, 20 % en peso, 17,0 mg, 12,11 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (13,6 mg, 49 %).

40

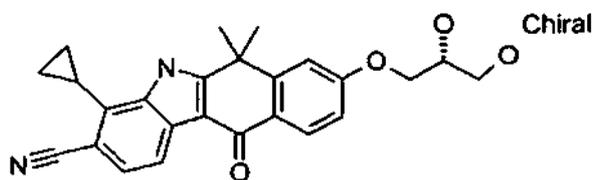
45 CLEM: m/z 457 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

[Ejemplo 702] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-6-2

5 4-Ciclopropil-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-6-1.

CLEM: m/z 417 [M+H]⁺

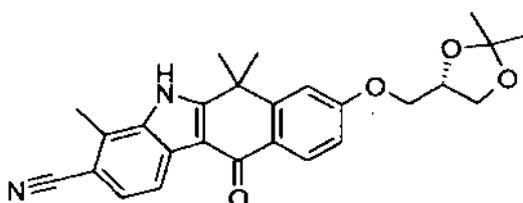
Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis A)

15

[Ejemplo 703] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-7-1

20 (S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

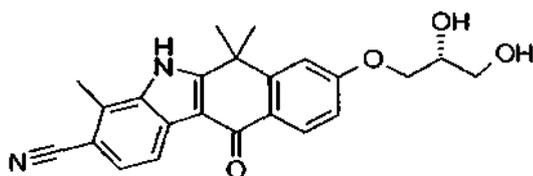


25 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol) y cloruro de litio (7,70 mg, 181,7 μmol) en DMF (1,00 ml), se añadieron estaño de tetrametilo (12,5 ml, 90,84 μmol), *tetraquistrifenilfosfina* paladio (3,50 mg, 6,056 μmol) y triciclohexilfosfina (solución en tolueno, 20 % en peso, 17,0 mg, 3,028 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo como un producto en bruto (20,9 mg, 80 %).

35 [Ejemplo 704] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-7-2

40 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-7-1.

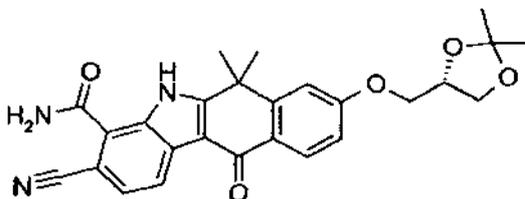
CLEM: m/z 391 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 705] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U8-8-1

5 Amida del ácido 3-ciano-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico amida



10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 mmol), acetato de paladio (1,36 mg, 6,056 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (3,36 mg, 6,056 mmol), imidazol (4,12 mg, 60,56 mmol) y *tert*-butoxi potásico (10,2 mg, 90,84 mmol) en formamida (3,00 ml) y la mezcla se agitó a 180 °C durante 5 min en irradiación con microondas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto diana (7,6 mg, 27 %).

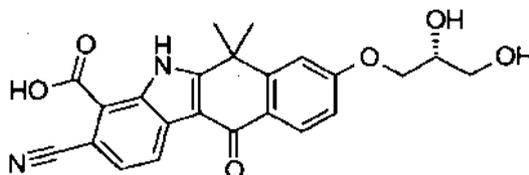
20 CLEM: m/z 460 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 706] (Ejemplo de referencia)

25 Compuesto U8-8-2

Ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto U8-8-1.

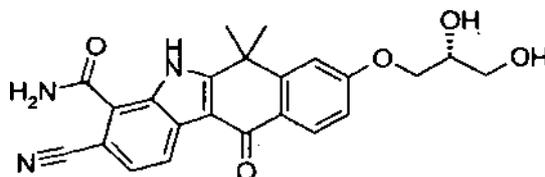
35 CLEM: m/z 421 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 707] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto U8-8-3

Amida del ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



45 El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto U8-8-2.

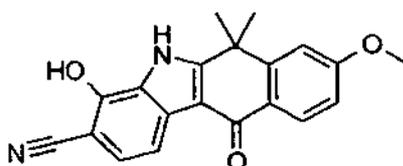
CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis A)

5 [Ejemplo 708] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U9

10 4-Hidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 10,0 mg, 25,30 mmol), X-phos (1,07 mg, 2,530 mmol), hidróxido sódico (4,36 mg, 75,90 mmol) y Pd₂dba₃CHCl₃ (1,31 mg, 1,265 mmol) en dioxano (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (5,4 mg, 64 %).

20

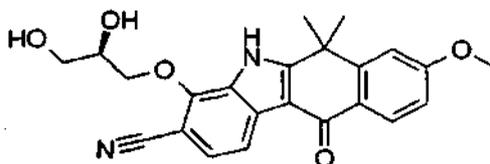
CLEM: m/z 333 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,62 min (condición de análisis D)

25 [Ejemplo 709] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U10-1

30 4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir de la reacción entre Compuesto U9 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol.

35

CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

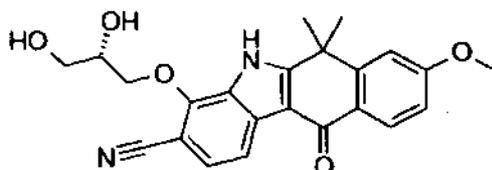
Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

40 [Ejemplo 710] (Ejemplo de referencia)

Compuesto U 10-2

45 4-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



50 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir de la reacción entre Compuesto U9 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol.

50

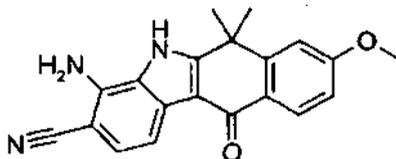
CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 711] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto U 11

4-Amino-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 25,0 mg, 63,25 mmol), yoduro de cobre (2,41 mg, 12,65 mmol), azida sódica (20,6 mg, 316,3 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (2,70 mg, 18,98 mmol) y ascorbato sódico (1,25 mg, 6,325 mmol) en etanol (0,70 ml) y agua (0,30 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La solución de
15 reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 27 %).

20 CLEM: m/z 332 [M+H]⁺

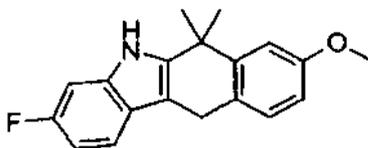
Tiempo de retención de HPLC: 2,16 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 712] (Ejemplo de referencia)

25

Compuesto V2

3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



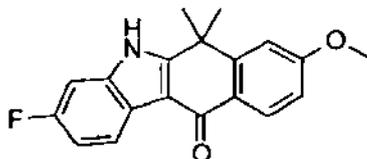
30 En atmósfera de nitrógeno, la suspensión en ácido acético (1 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 101,0 mg, 0,495 mmol) y sal del ácido clorhídrico de (3-fluoro-fenil)-hidrazina (Compuesto V1, 96,5 mg, 0,593 mmol) se agitó a temperatura ambiente de 95 °C durante 3,75 h. Después de enfriar a
35 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con agua (1 ml) y hexano/acetato de etilo (15:1) (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido se filtró, se lavó con hexano/acetato de etilo (15 : 1), y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (polvo de color beis, 72,7 mg, 50 %).

40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) 8: 7,92-7,82 (1 H, a), 7,47 (1 H, dd, 8,9 Hz, 5,6 Hz), 7,10-7,03 (2 H, m), 6,95-6,81 (2 H, m), 4,05 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s)

[Ejemplo 713] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto V3

3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



50 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (1,8 ml)-agua (0,18 ml) de 3-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto V2, 72,4 mg, 0,245 mmol), se le añadió DDQ (122,4 mg, 0,539 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se

añadió con éter dietílico y una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (2 ml) y posteriormente dos veces con salmuera (2 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración a presión reducida, se añadieron hexano/acetato de etilo (5 : 1) y éter dietílico al producto en bruto obtenido y el sólido se trituró.

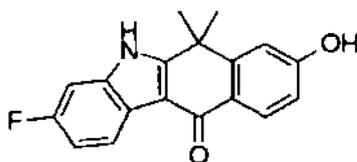
5 Después de retirar el sobrenadante y secarse a presión reducida, el compuesto del título se obtuvo (sólido de color amarillo, 57,0 mg, 75 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,54-8,44 (1 H, a), 8,43-8,33 (2 H, m), 7,16-6,98 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 1,77 (6 H, s)

10 [Ejemplo 714] (Ejemplo de referencia)

Compuesto V4

15 3-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

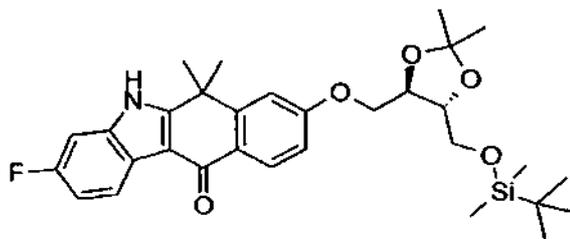


Una mezcla de 3-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto V3, 56,6 mg, 0,183 mmol) y cloruro de piridinio (0,65 g) se agitó a temperatura ambiente de 160 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y agua y la mezcla resultante se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (sólido de color pardo, 61,6 mg, 100 %).

25 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,20 (1 H, dd, 8,9 Hz, 5,3 Hz), 8,15 (1 H, d, 9,6 Hz), 7,17 (1 H, dd, 9,6 Hz, 2,3 Hz), 7,12 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,05-6,95 (1 H, m), 6,88 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 1,74 (6 H, s)
[Ejemplo 715] (Ejemplo de referencia)

Compuesto V5-1

30 8-[(1R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-2,2-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



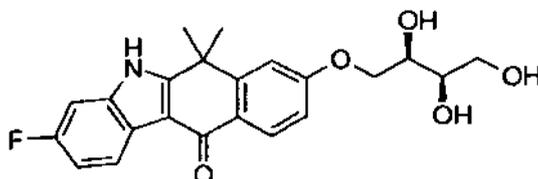
35 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (1,5 ml) de 3-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto V4, 0,183 mmol), (4S,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ol (75,9 mg, 0,275 mmol) y trifetilfosfina (72 mg, 0,275 mmol), se le añadió gota a gota una solución en tolueno (125 ml, 0,275 mmol) de DEAD a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 40 °C durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (Merck 60 F₂₅₄, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo (3:1)} para obtener el compuesto del título (producto amorfo de color naranja pálido, 54,1 mg, 53,4 %).

45 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,54-8,45 (1 H, a), 8,42-8,33 (2 H, m), 7,17-6,99 (4 H, m), 4,41-4,27 (2 H, m), 4,25-4,15 (1 H, m), 4,06-3,96 (1 H, m), 3,96-3,88 (1 H, m), 3,83-3,74 (1 H, m), 1,76 (3 H, s), 1,75 (3 H, s), 1,48 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,092 (6 H, s)

[Ejemplo 716] (Ejemplo de referencia)

Compuesto V5-2

5 3-Fluoro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,3 ml)-MeOH (0,1 ml) de 8-[(1R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto V5-1,52,8 mg, 0,0954 mmol), se le añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (0,19 ml, 0,0954 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 55 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadieron en orden éter dietílico, hidrogenocarbonato sódico (20 mg) y agua. La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico y posteriormente dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 29,9 mg, 78 %).

20 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (1 H, d, 8,9 Hz), 8,19 (1 H, dd, 8,6 Hz, 5,3 Hz), 7,30 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,18 (1 H, dd, 9,2 Hz, 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,06-6,96 (1 H, m), 4,32-4,22 (1 H, m), 4,21-4,12 (1 H, m), 4,11-4,02 (1 H, m), 3,84-3,75 (1 H, m), 3,74-3,61 (2 H, m), 1,77 (6 H, s)

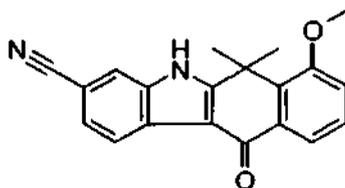
CLEM: m/z 400 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 4,02 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 717] (Ejemplo de referencia)

Compuesto W2

30 7-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 A la suspensión en tolueno de *t*-butóxido sódico (700 mg, 2,5 equiv.), se le añadió gota a gota 8-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto W1,500 mg, 2,9 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos, la solución se volvió de un color verde negruzco. La solución mezcla se añadió gota a gota con yoduro de metilo (1,03 g, 2,5 equiv.) y se agitó a 15 °C durante una noche. El sólido de color pardo precipitó. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio/éter dietílico en agitación y enfriamiento. Después de esto, la solución se extrajo con éter dietílico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar el disolvente a presión reducida, los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (350 mg).

45 La 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona obtenida de esta manera (250 mg, 1,23 mmol) y 3-ciano-fenilhidrazina (0,2 g, 1,2 equiv.) se disolvieron en ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se disolvieron en THF (3 ml) que comprendía agua al 10 % y se añadió a temperatura ambiente con DDQ (227 mg, 3 equiv.). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se añadió con una solución mezcla de THF/éter dietílico (1:1), se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 7-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (sólido de color pardo, 54 mg).

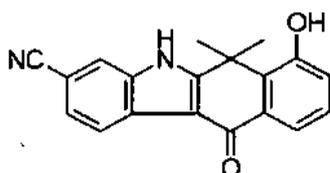
CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (Condición de análisis I)

5 [Ejemplo 718] (Ejemplo de referencia)

Compuesto W3

10 7-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones como en el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto W2.

15 CLEM: m/z 316 [M+H]⁺

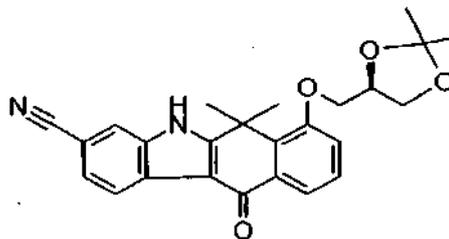
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (Condición de análisis I)

[Ejemplo 719] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto W4-1

7-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



25

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 7-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto W3, 15 mg, 0,05 mmol) y trifetilfosfina (40 mg, 3 equiv.) con THF (1 ml), se añadieron adicionalmente gota a gota con ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (20 mg, 3 equiv.) y una solución en tolueno 2,19 N de azodicarboxilato dietílico (68 ml, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por TLC preparativa (acetato de etilo/diclorometano), y el sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto diana (polvo de color pardo, 5 mg).

30

35

CLEM: m/z 417 [M+H]⁺

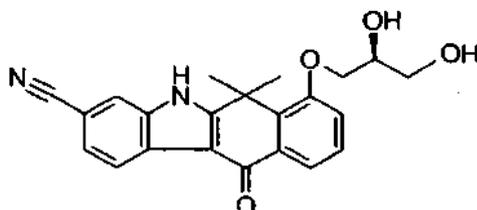
Tiempo de retención de HPLC: 1,04 min (Condición de análisis I)

40 [Ejemplo 720] (Ejemplo de referencia)

Compuesto W4-2

7-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



En las mismas condiciones como en el Compuesto S7-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto W4-1.

CLEM: m/z 377 [M+H]⁺

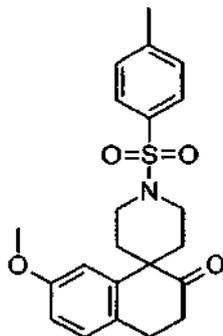
5 Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (Condición de análisis I)

[Ejemplo 721] (Ejemplo de referencia)

Compuesto X1

10

1,1-Espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



15 Se disolvió 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto AI, 100 mg, 0,568 mmol) en tolueno (4 ml), se añadió NaH (al 60 % en aceite, 68 mg, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución mezcla se añadió con bis-(2-yodo-etil)-p-toluenosulfonamida (172 mg, 0,568 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 h en corriente de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo/3:1) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 62 mg, 33 %).

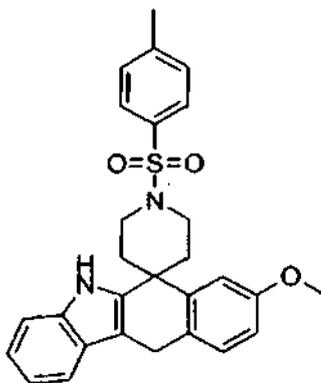
25 CLEM: m/z 400 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 722] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto X2

1,1-Espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



35 Se disolvieron 1,1-espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto X1, 400 mg, 1,0 mmol) y fenilhidrazina (217 mg, 1,5 equiv.) en ácido acético (6 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo/4:1) para obtener el compuesto del título (sólido de color pardo, 185 mg, 43 %).

40

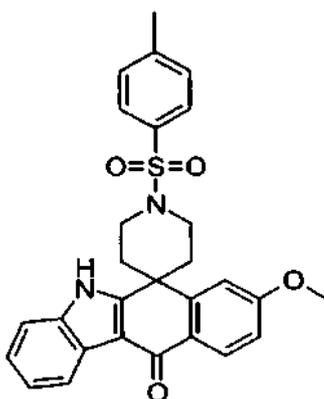
CLEM: m/z 473 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 7,23 min (condición de análisis B)

5 [Ejemplo 723] (Ejemplo de referencia)

Compuesto X3

10 6,6-Espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 Se disolvieron 6,6-espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto X2, 400 mg, 0,848 mmol) y DDQ (770 mg, 4 equiv.) en THF (10 ml) y agua (2 ml) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo/3:1) para dar un sólido, que después se lavó con éter etílico para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 86 mg, 21 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,9 (1 H, s), 8,22 (2 H, m), 7,75 (2 H, d), 7,60 (4 H, m) 7,30 (2 H, m), 7,11 (1 H, d), 3,81 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,62 (2 H, m), 2,49 (3 H, s), 2,21 (2H, m), 2,10 (2 H, m),

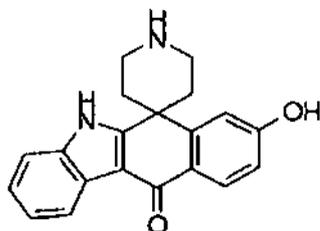
25 CLEM: m/z 487 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,05 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 724] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto X4

6,6-Espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35 Una mezcla de 6,6-espiro-4-piperidin-N-paratoluenosulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto X3, 35 mg, 0,072 mmol) y sal clorhidrato de piridina (800 mg) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 10 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol/4:1) para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo, 30 mg, 98 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,20 (1 H, m), 8,10 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 7,25 (3 H, m), 6,80 (1 H, m), 3,60 (2 H, m), 3,45 (2 H, m), 2,52 (2 H, m), 2,05 (2 H, m).

45

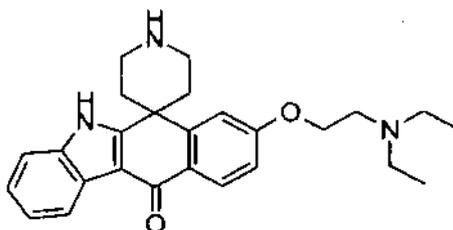
CLEM: m/z 319 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis B)

5 [Ejemplo 725] (Ejemplo de referencia)

Compuesto X5

10 8-(2-Dietilaminoetoxi)-6,6-espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 Se disolvieron 6,6-espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto X4, 30 mg, 0,094 mmol), dietilaminoetanol (22 mg, 2 equiv.), trifenilfosfina (50 mg, 2 equiv.) y DIAD (39 mg, 2 equiv.) en THF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol/4:1) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa de color amarillo, 6,8 mg, 17 %).

20

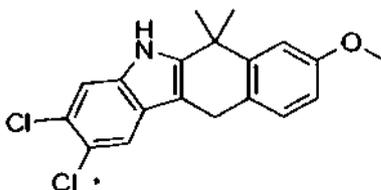
CLEM: m/z 418 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis B)

25 [Ejemplo 726] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Y2

30 2,3-Dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



35 En atmósfera de nitrógeno, la suspensión en ácido acético (1 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 92,3 mg, 0,452 mmol) y sal del ácido clorhídrico de (3,4-diclorofenil)hidrazina (Compuesto Y1, 96,5 mg, 0,452 mmol) se agitó a temperatura ambiente de 90 °C durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con éter dietílico y agua y la mezcla resultante se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida {Merck Kieselgel60, solución para elución: hexano/acetato de etilo (4:1)} para obtener el compuesto del título (sólido de color amarillo pálido, 62,1 mg, 40 %).

40

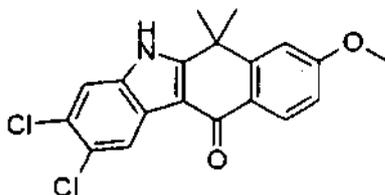
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,92-7,84 (1 H, a), 7,62 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 7,05 (1 H, d, 2,6), 6,84 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,6 Hz), 4,01 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s)

45

[Ejemplo 727] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Y3

5 2,3-Dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



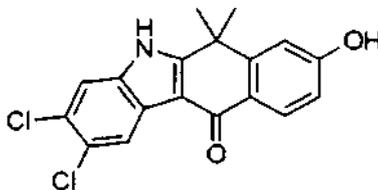
10 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en 1,4-dioxano (1,7 ml)-agua (0,1 ml) de 2,3-dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto Y2, 61,0 mg, 0,176 mmol), se le añadió DDQ (120 mg, 0,529 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y 15 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida {Merck Kieselgel60, solución para elución: hexano/acetato de etilo (2:1)} para obtener el compuesto del título (sólido de color naranja pálido, 16,7 mg, 26 %).

15 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (1 H, s), 8,42-8,36 (1 H, a), 8,39 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,03 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 3,93 (3 H, s), 1,76 (6H,s)

[Ejemplo 728] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto Y4

2,3-Dicloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



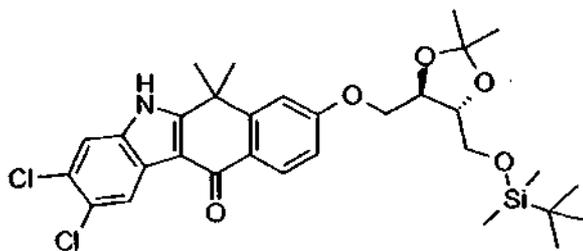
25 Una mezcla de 2,3-dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y3, 16,5 mg, 0,0457 mmol) y cloruro de piridinio (0,2 g) se agitó a temperatura ambiente de 160 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (sólido de color pardo, 14,8 mg, 94 %).

30 RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,34 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, 2,3 Hz), 6,89 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 1,75 (1 H, s)

35 [Ejemplo 729] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Y5-1

40 8-[(1R,SR)-5-(*tert*-butildimetilsilanometil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,3 ml) de 2,3-dicloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y4, 12,9 mg, 0,0373 mmol), (4S,5R)-S-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-

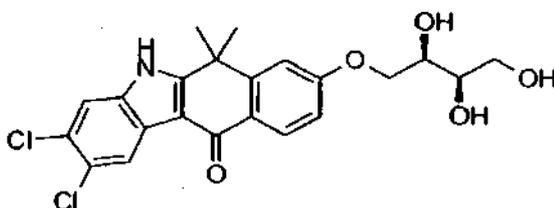
dimetil-[1,3]dioxolan-4-ol (15,5 mg, 0,0559 mmol) y trifetilfosfina (14,7 mg, 0,0559 mmol), se le añadió gota a gota una solución en tolueno (25,4 ml, 0,0559 mmol) de DEAD a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 40 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (Merck 60 F₂₅₄, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo (3:1)} para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 15,1 mg, 67 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (1 H, s), 8,44-8,37 (1 H, a), 8,37 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, 2,6 Hz), 7,03 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,6 Hz), 4,41-4,26 (2 H, m), 4,25-4,15 (1 H, m), 4,06-3,86 (2 H, m), 3,83-3,73 (1 H, m), 1,76 (3 H, s), 1,75 (3 H, s), 1,48 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 0,90 (9 H, s), 0,092 (6 H, s)

[Ejemplo 730] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Y5-2

2,3-Dicloro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



En atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,2 ml)-MeOH (0,1 ml) de 8-[(1R,5R)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y5-1, 14,6 mg, 0,0242 mmol), se le añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (96,6 ml, 0,0483 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 55 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron en orden éter dietílico e hidrogenocarbonato sódico (10 mg). La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido de color blanco, 8,3 mg, 76 %).

RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 8,35 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,31 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,10 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,31-4,23 (1 H, m), 4,12-4,12 (1 H, m), 4,11-4,02 (1 H, m), 3,84-3,74 (1 H, m), 3,73-3,61 (1 H, m), 1,78 (6 H, s)

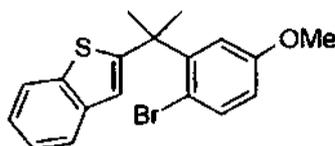
CLEM: m/z 450 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,92 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 731] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z3

2-[1-(2-Bromo-5-metoxifenil)-1-metil-1-etil-benzo[b]tiofeno]



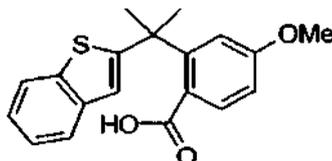
Se disolvió ácido 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-2-metil-propinoico (1,5 g, 5,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (1,5 ml) y dimetilformamida (2 microlitros) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de retirar el disolvente, los residuos se disolvieron en tolueno, se añadieron bromhidrato de 2-[(trifenil-5-fosfanil)-metil]-bencenotiol (2,56 g, 5,5 mmol) y trietilamina (2,27 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se sometió a reflujo en calentamiento durante 30 min. A partir de entonces, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió hexametildisilazida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,5 ml) y se sometió a reflujo en calentamiento durante 24 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (0,55 g, 28 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 6,61 (1 H, s), 3,37 (3 H, s), 1,83 (6 H, s)

[Ejemplo 732] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto Z4

Ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-etil)-4-metoxi-benzoico



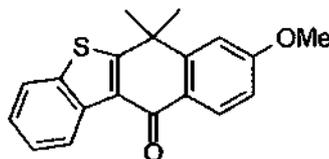
10 Se disolvió 2-[1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-1-metiletil]-benzo[b]tiofeno (Compuesto Z3, 40 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se enfrió a -78 °C, se añadió n-butilitio (1,57 M, solución en hexano, 0,07 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió con hielo seco y después se mantuvo durante 1 h. Después de
15 esto, la mezcla se añadió con ácido clorhídrico 0,5 N, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (22 mg, 55 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 6,92 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,89 (6 H, s)

20 [Ejemplo 733] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z5

25 8-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



30 Al ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-etil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto Z4, 68 mg, 0,22 mmol), se le añadió ácido polifosfórico (3,5 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C en calentamiento. La mezcla se añadió con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (41 mg, 63 %).

35 CLEM: m/z 309 [M+H]⁺

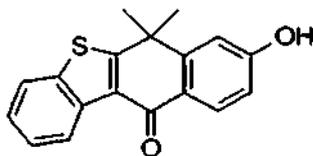
Tiempo de retención de HPLC: 2,89 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 734] (Ejemplo de referencia)

40

Compuesto Z6

8-Hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



45

En las mismas condiciones como en el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Z5.

CLEM: m/z 295 [M+H]⁺

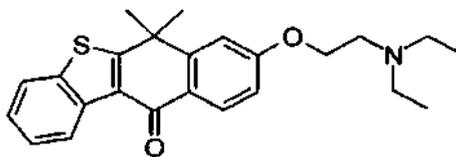
50

Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 735] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z7

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



10 De acuerdo con el mismo método como el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Z6.

CLEM: m/z 394 [M+H]⁺

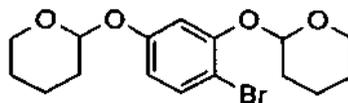
Tiempo de retención de HPLC: 5,06 min (condición de análisis F)

15

[Ejemplo 736] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z9

20 2-Bromo-1,3-dihidroxitetrahidropiranbenceno



25 A 4-bromo-benceno-1,3-diol (Compuesto Z8, 20 g, 105,8 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (38,6 ml), se le añadió paratoluenosulfonato de piridio (266 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (31,82 mg, 84 %).

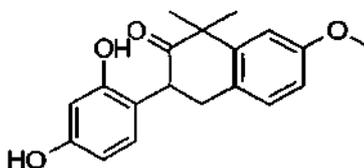
30 CLEM: m/z 358 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis C)

[Ejemplo 737] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto Z10

3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



40

A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 10 g), 2-bromo-1,3-dihidroxitetrahidropiranbenceno (Compuesto Z9, 20,98 g), t-butoxido sódico (5,88 g), acetato de paladio (550 mg) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (710 mg), se le añadió tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió con metanol (38 ml) y ácido trifluoroacético (14,54 ml) a temperatura ambiente, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A los residuos resultantes, se les añadieron cloruro de metileno e hidrogenofosfato dipotásico saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. A partir de entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (5,53 g, 36 %).

50

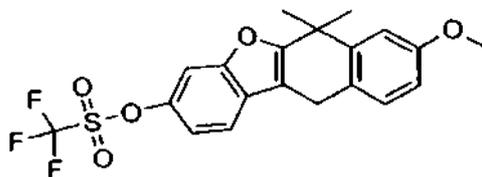
CLEM: m/z 312 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 738] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z11

5 8-Metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



10 Se disolvió 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto Z10, 5,53 g) en cloruro de metileno (40 ml) y se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (2,98 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron a la misma diisopropiletilamina (9,25 ml) y trifluorometanosulfónico anhídrido (4,47 ml). A la mezcla de reacción, se le añadieron cloruro de metileno e hidrogenofosfato dipotásico saturado se añadieron y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. A partir de entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4,82 g, 64 %).

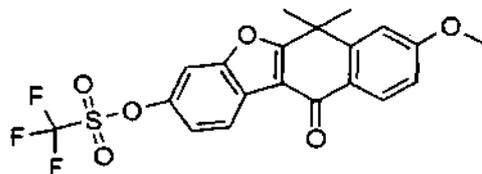
15 CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 8,95 min (condición de análisis H)

20 [Ejemplo 739] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z 12

25 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



30 Se disolvió 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto Z11, 4,82 g) en acetonitrilo (48 ml) y agua (24 ml), se añadieron clorito sódico (2,55 g) y N-hidroxifalimida (369 mg) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió con cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. A partir de entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,80 g, 56 %).

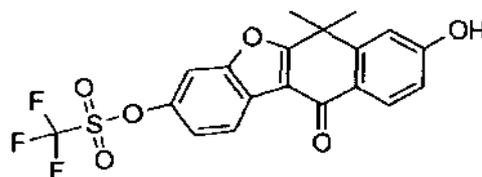
35 CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 8,02 min (condición de análisis H)

40 [Ejemplo 740] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z 13

45 8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



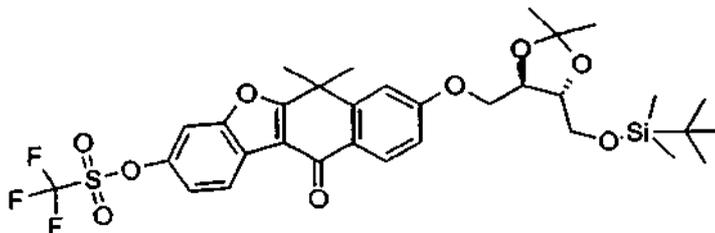
En las mismas condiciones como en el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó como un producto en bruto a partir del Compuesto Z12.

50

[Ejemplo 741] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z 14

5 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto a partir del Compuesto Z13 y [5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Compuesto T22-0).

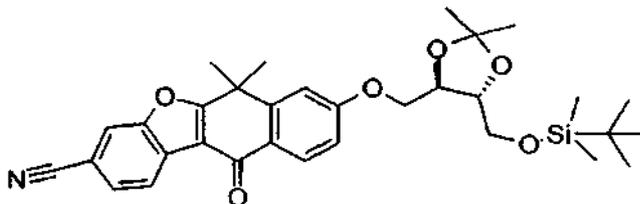
[Ejemplo 742] (Ejemplo de referencia)

15

Compuesto Z 15

20 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-metoxi]-1-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furano-3-carbonitrilo

20



25 Se disolvió 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il del ácido trifluorometanosulfónico (Compuesto Z14, 24 mg) en DMF (0,5 ml), se añadieron cianuro de cinc (II) (8,2 mg) y *tetra*quistrifenilfosfina paladio (2,0 mg) y la mezcla se agitó en calentamiento a 200 °C durante 20 min en irradiación con microondas. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. A partir de entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (15 mg).

30

CLEM: m/z 562 [M+H]⁺

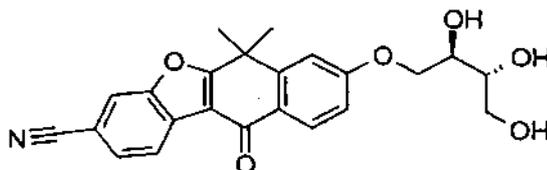
Tiempo de retención de HPLC: 4,14 min (condición de análisis F)

35 [Ejemplo 743] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Z16

40 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furano-3-carbonitrilo

40



45 En las mismas condiciones como en el Compuesto S7-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto Z15.

45

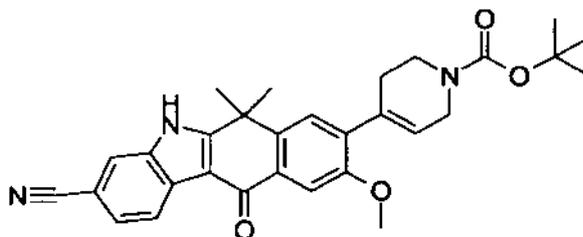
CLEM: m/z 408 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,51 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 744] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-5

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-ciano-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K6 y éter *terc*-butílico del ácido -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.

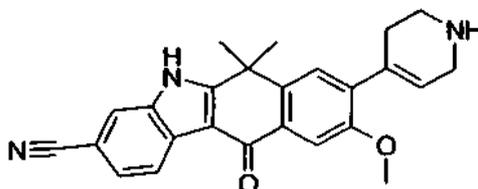
CLEM: m/z 498 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,24 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 745] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K7-6

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir de K7-5.

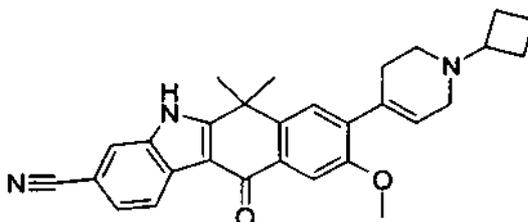
CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 746] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K8-1

8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a

partir del Compuesto K7-6 y ciclobutanona.

CLEM: m/z 452 [M+H]⁺

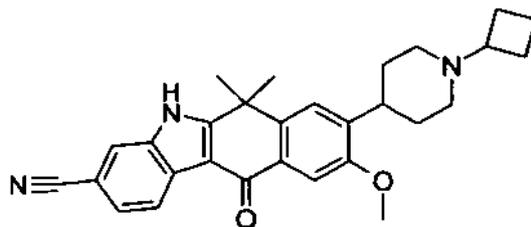
5 Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 747] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K8-2

10

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K8-1.

CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

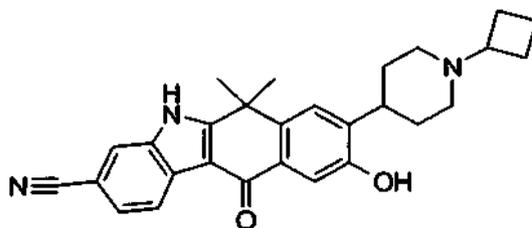
20 Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 748] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K9-5

25

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K8-2.

CLEM: m/z 440 [M+H]⁺

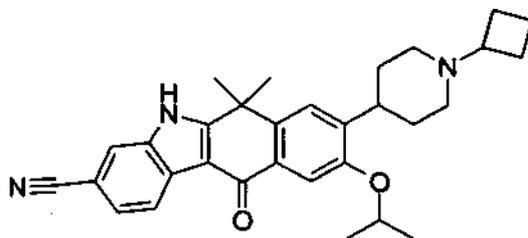
35 Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 749] (Ejemplo de referencia)

Compuesto K10-8

40

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



ES 2 575 084 T3

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto K9-5 y yoduro de isopropilo.

CLEM: m/z 482 [M+H]⁺

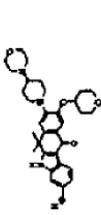
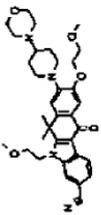
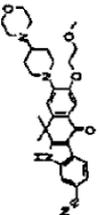
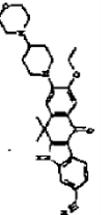
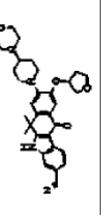
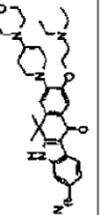
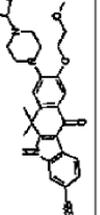
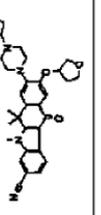
5

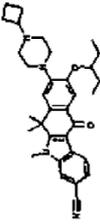
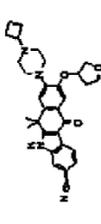
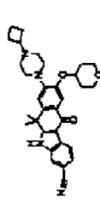
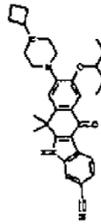
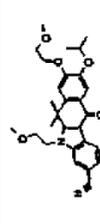
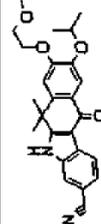
Tiempo de retención de HPLC: 1,74 min (condición de análisis S)

10

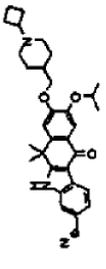
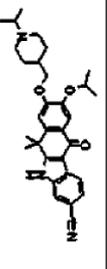
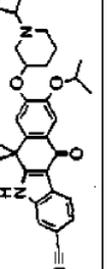
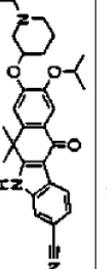
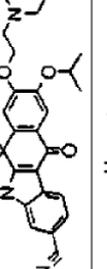
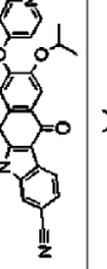
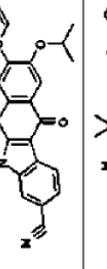
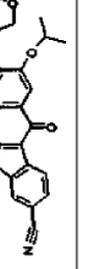
Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 2-3 se sintetizaron a partir de los intermedios del Compuesto K o del Compuesto L por alquilación del grupo de acuerdo con la reacción de Mitsunobu usada para la preparación del Compuesto A7-1 o el método usado para la síntesis del Compuesto A7-17 (descrito en la Tabla).

[Tabla 2]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
750	K10-9		6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il)-11-oxo-3-(tetrahidropiran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,65	555	A7-1
751	K10-10		9-(2-Metoxi-etoxi)-5-(2-metoxietil)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,50	587	A7-17
752	K10-11		8-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-pipendin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,37	529	A7-17
753	K10-12		9-Etoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,95	499	A7-17
754	K10-13		6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,40	541	A7-1
755	K10-14		9-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,13	570	A7-17
756	K10-15		8-(4-Cictobutil-piperazin-1-il)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,45	499	A7-17
757	K10-16		8-(4-Ciclobutil-piperazin-il)-5,6,6-trimetil-11-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,98	525	A7-1

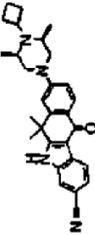
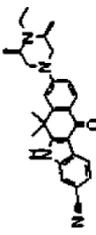
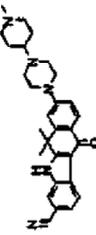
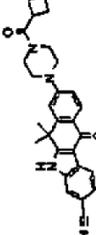
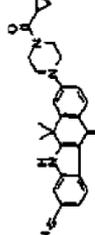
758	K10-17		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-a(1-etil-propoxi)-5,6,8-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,43	525	A7-1
r 759	K10-18		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,92	511	A7-1
760	K10-19		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetrahidropiran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbanitrilo	U	1,97	525	A7-1
761	K10-20		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(1-etil-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,82	511	A7-1
762	L10-3		3-Isopropoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-metoxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,68	477	A7-17
763	L10-4		9-Isopropoxi-8(2-metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,68	419	A7-17

[Tabla 3]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
764	L10-5		8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	512	A7-1
765	L10-6		8-Isopropoxi-8-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,62	500	A7-1
766	L10-7		8-(1-Ciclobutil-piperidin-3-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	498	A7-1
767	L10-8		9-isopropoxi-8-(1-isopropil-piperidin-3-iloxi)-6,6-dimetil-6,11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,59	486	A7-1
768	L10-9		8-(2-Dietilamino-etoxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,07	460	A7-17
769	L10-10		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,07	438	A7-17
770	L10-11		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-viniloxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,77	387	A7-17
771	L10-12		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,45	431	A7-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 4 se sintetizaron a partir de los intermedios del Compuesto B de acuerdo con el método descrito en la Tabla.

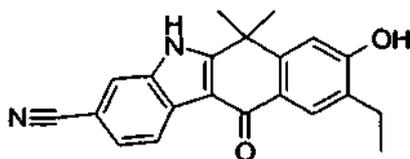
[Tabla 4]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
772	B3-39		8-((3R,5S)-4-Ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-il)-6,6-dimetil-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3- carbonitrilo	U	1,90	453	B3-32
773	B3-40		8-((3R,5S)-4-Etil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,62	427	B3-32
774	B2-30		6,6-Dimetil-8-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,58	468	B2-1
775	B3-41		8-(4-Ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,35	453	A9-10
776	B3-42		8-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,22	439	A9-10

[Ejemplo 777] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E6-4

5 9-Etil-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E5-1.

CLEM: m/z 331 [M+H]⁺

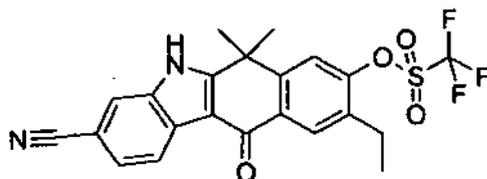
Tiempo de retención de HPLC: 3,42 min (condición de análisis W)

15

[Ejemplo 778] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E7

20 3-Ciano-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster del ácido triflorometanosulfónico



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E6-4.

CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

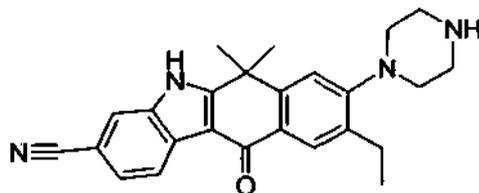
Tiempo de retención de HPLC: 4,39 min (condición de análisis W)

30

[Ejemplo 779] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E8-1

35 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E7 y piperazina de la misma manera como el método para sintetizar el Compuesto B2-1.

CLEM: m/z 399 [M+H]⁺

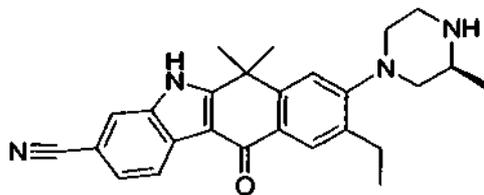
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 780] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E8-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



5 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E7 y 2-(S)-metilpiperazina.

CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

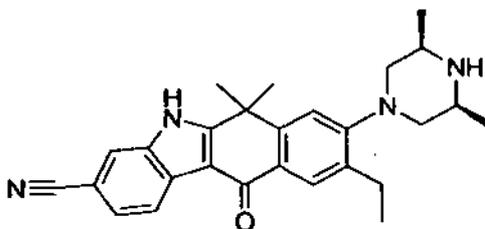
10 Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

[Ejemplo 781] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E8-3

15

8-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E7 y cis-2,6-dimetilpiperazina.

CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 782] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E8-4

30

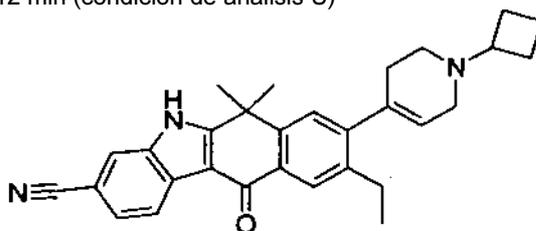
8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

El Compuesto 7 se convirtió de la misma manera como el Compuesto B2-22-1 y el Compuesto 2, y posteriormente se sometió a aminación reductora de la misma manera como el Compuesto B3-32 para obtener el compuesto del título.

35

CLEM: m/z 450 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

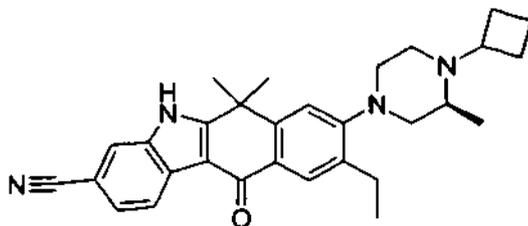


40

[Ejemplo 783] (Ejemplo de referencia)

Compuesto E9-1

5 8-((S)-4-Ciclobutil-3-metil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



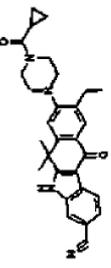
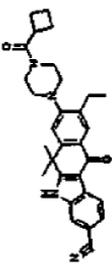
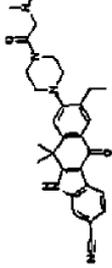
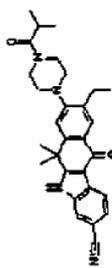
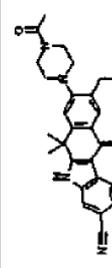
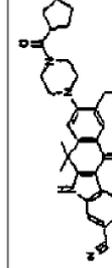
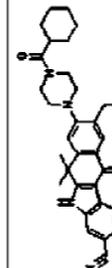
10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto E8-2 y ciclobutanona.

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis W)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 5 se prepararon por acilación a partir del Compuesto E8-1 de la misma manera como el método para sintetizar el Compuesto A9-10.

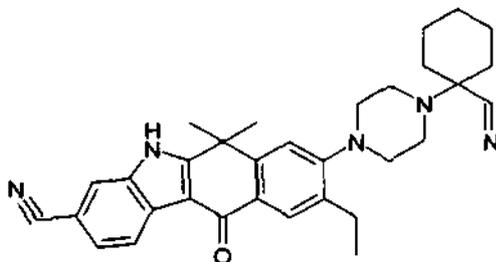
[Tabla 5]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
784	E9-2		8-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3- carbonitrilo	U	2,58	467
785	E9-3		8-(4-Ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3- carbonitrilo	U	2,74	481
786	E9-4		8-[4-(2-Dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,98	484
787	E9-5		9-Etil-8-(4-isobutilil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,67	469
788	E9-6		8-(4-Acetil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,35	441
789	E9-7		8-(4-Ciclopentanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,87	495
790	E9-8		8-(4-Ciclohexanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,97	509

[Ejemplo 791 (Ejemplo de referencia)]

Compuesto E9-9

5 8-[4-(1-Ciano-ciclohexil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



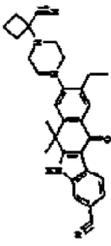
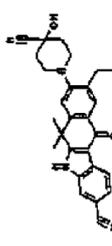
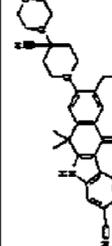
10 Se suspendieron 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (45 mg) y ciclohexanona (25 mg) en cloroformo (2 ml), se añadieron cianuro de trimetilsililo (30 mg) y yoduro de cinc (5 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de salmuera y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol (=99/1)) para obtener el compuesto del título (12 mg, rendimiento del 30 %).

15 CLEM: m/z 506 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis U)

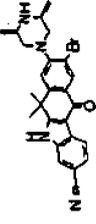
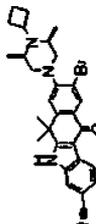
20 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 6 se sintetizaron a partir del Compuesto E8-1 o del Compuesto PR10-1 de la misma manera como el método para el Compuesto E9-9.

[Tabla 6]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
792	E9-10		8-[4-(1-Ciano-ciclobutil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,88	476
793	PR11-20		8-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,05	439
794	PR11-21		8-(4-(4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,35	508

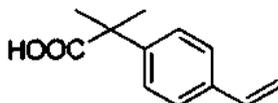
Con respecto a los compuestos descritos en la siguiente Tabla 7, el Compuesto F2 se sometió a aminación de la misma manera como el Compuesto B2-1. Posteriormente, la preparación se realizó por aminación reductora de la misma manera como el método para el Compuesto B3-32.

[Tabla 7]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
795	F3-12		9-Bromo-8-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6- dimetil-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3- carbonitrilo	U	2,05	477,479	82-1
796	F4-11		9-Bromo-8-((3R,5S)-4-ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,28	531,533	B3-32

[Ejemplo 797]

Compuesto PR1

5 Ácido 2-(4-vinilfenil)-2-metilpropanoico

10 Se disolvieron ácido 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoico (30 g), PPh₃ (5,0 g), viniltrifluoroborato potásico (24,8 g), carbonato potásico (51,2 g) y acetato de paladio (1,43 g) en 1-propanol (198 ml) y agua destilada (99 ml). Después de eliminarse el aire, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con 1-propanol (210 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos concentrados se repartieron entre CPME (300 ml) y agua destilada (150 ml, que comprendía

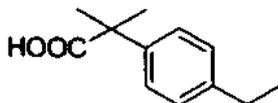
15 4,17 ml de etilendiamina). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se ajustó a pH 5 usando ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de isopropilo (240 ml) y heptano (240 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (300 ml) a la misma para suspender y lavar el resultante. El sólido se retiró mediante filtración sobre Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (21,7 g, 93 %).

20 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ ppm 7,49-7,34 (4 H, m), 6,69 (1 H, dd, J = 17,6, 11,0 Hz), 5,72 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,23 (1H, d, 11,0 Hz), 1,59 (s, 6 H)

Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis S)

25 [Ejemplo 798]

Compuesto PR2

30 Ácido 2-(4-etilfenil)-2-metilpropanoico

35 Se disolvió ácido 2-(4-vinilfenil)-2-metilpropanoico (58 g) en etanol, y después se agitó durante 3 h a presión de hidrógeno atmosférico en presencia de paladio al 10 % sobre carbono (5,8 g). El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto, que después se suspendió y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (56,5 g, 94,8 %).

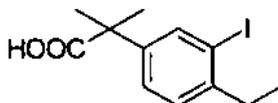
40 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (1 H, s), 7,27-7,22 (2 H, m), 7,18-7,14 (2 H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,45 (6 H, s), 1,16 (3 H, t, J = 7,6 Hz)

CLEM: m/z 193 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis S)

45 [Ejemplo 799]

Compuesto PR3

50 Ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico

55 Se disolvió ácido 2-(4-etilfenil)-2-metilpropanoico (58,1 g, 302,2 mmol) en ácido acético (175 ml), se añadieron N-yodosuccinimida (71,4 g, 317,3 mmol, 1,05 equiv.) y ácido sulfúrico conc. (75 ml) a 0 °C. A partir de entonces, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar la solución de reacción a 0 °C, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito sódico (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió H₂O (450 ml) a la mezcla y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título como un producto en bruto. Se

añadieron etanol (150 ml) y una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito sódico (50 ml) al producto en bruto y la mezcla se disolvió en calentamiento a 50 °C. Después de confirmarse la disolución, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O (300 ml) y después se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (95,8 g, 99 %).

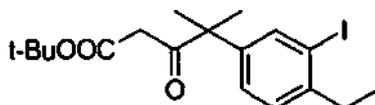
5 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ ppm 12,46(1 H, s), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 (1 H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 2,64 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 1,43 (6 H, s), 1,12 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis S)

10 [Ejemplo 800]

Compuesto PR4

15 Ácido *tert*-butil 4-(4-etil-3-yodofenil)-4-metil-3-oxopentanoico



20 Se disolvió ácido mono-*tert*-butil malónico (72,5 g) en DME (360 ml), se añadieron TEA (189 ml) y cloruro de magnesio (29,63 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. En un recipiente separado, se añadió CDI (52,75 g) a la solución en DME (360 ml) de ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico (90 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para preparar una solución. Después, esta solución se añadió gota a gota a la mezcla anteriormente mencionada, y la solución resultante se lavó con DME (90 ml) y se agitó a 70 °C durante 3 h.

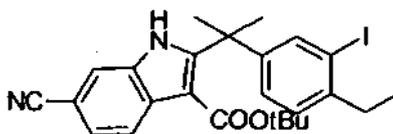
25 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (225 ml) y heptano (225 ml), y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 N (684 ml), ácido clorhídrico 0,17 N (540 ml), una solución acuosa al 15 % de cloruro de amonio (540 ml), una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (540 ml) y salmuera al 15 % (540 ml) en orden. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 7,64 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 8,0, 2,0 Hz), 3,32 (2 H, s), 2,65 (2 H, c, J = 7,4 Hz), 1,40 (6 H, s), 1,34 (9 H, s), 1,13 (3 H, t, J = 7,4 Hz)

35 [Ejemplo 801]

Compuesto PR5-1

Ácido *tert*-butil 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico



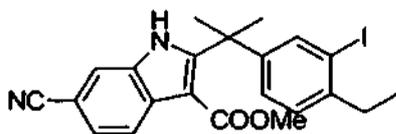
40 Se disolvió ácido *tert*-butil 4-(4-etil-3-yodofenil)-4-metil-3-oxopentanoico (117,76 g) en DMF (471 ml) y se añadió carbonato de cesio (276,5 g). Una solución en DMF (176,6 ml) de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (63,9 g) se añadió gota a gota la misma (lavada con DMF 58,8 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 6 h. A la mezcla, se le añadieron THF (588,8 ml), acetato de etilo (588,8 ml), ácido acético (72,87 ml) y agua destilada (588,8 ml) para la distribución y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se añadió con THF (588,8 ml) y agua (588,8 ml) y se añadió en agitación hidrosulfito sódico (80 %, 147,76 g) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de retirar la fase acuosa, la fase orgánica se lavó con salmuera al 15 % (588,8 ml). La fase orgánica se añadió con ácido clorhídrico 1 N (94,2 ml), se agitó durante 1 h y después se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (329,7 ml). La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Los residuos concentrados se disolvieron en etanol (824,3 ml) y se añadió gota a gota agua destilada (247,3 ml). Los cristales precipitados resultantes se filtraron y se recogieron, se lavaron con agua: etanol (=1:2 solución mezcla, 588,8 ml) y después se secaron para obtener el compuesto del título (98,12 g, dos etapas 63,5 %).

55 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 12,04 (1H, s a), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 0,8 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,07 (1 H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 2,58 (2 H, c, J = 7,4 Hz), 1,79 (6 H, s), 1,23 (9 H, s), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz)

CLEM: m/z 459, 515 [M+H]⁺

[Ejemplo 802]

Compuesto PR5-2

5 Ácido metil 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir de malonato de monometilo y ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico de la misma manera como el método para el Compuesto PR4 y Compuesto PR5-1.

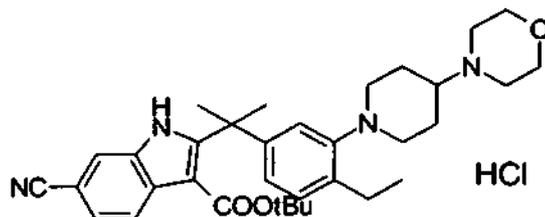
RMN ¹H (270 MHz DMSO-D₆) δ: 12,20 (s, 1 H), 8,06-8,03 (m, 1 H), 7,95-7,94 (m, 1 H), 7,58-7,57 (m, 1 H), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 2,65-2,56 (c, 2 H, J = 7,5 Hz), 1,78 (s, 6 H), 1,12-1,07 (t, 3 H, J = 7,5 Hz)

15 CLEM: m/z 473 [M+H]⁺

[Ejemplo 803]

20 Compuesto PR6

Sal del ácido clorhídrico del ácido *tert*-butil 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico



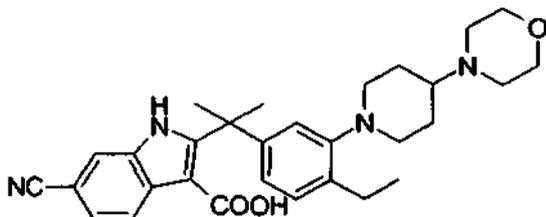
25 Se disolvieron ácido *tert*-butil 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (390,5 g), 4-morfolin-4-il piperidina (158 g) y 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazoil-2-ilideno, cloruro de (alil) paladio (II) (8,83 g) en una mezcla de NaHMDS (1,9 M, solución en THF 1,32 l) y DME (1,95 l) en corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a 30 40 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de isopropilo (1,95 l) y una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (1,95 l). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % (1,56 l) y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en una mezcla de DME (3,9 l) y agua (78,1 ml), se añadió N-acetilcisteína (12,39 g) y se agitó a 45 °C durante 1 h. Después de eso, los materiales insolubles se filtraron y se lavaron con DME (1,95 l). El filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se 35 disolvieron en acetona (5,5 l) y se añadió la solución en la que se disolvió cloruro de piridinio (96,5 g) en acetona (195 ml) y etanol (78 ml). El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó con acetona (1,95 l) y se secó para obtener el compuesto del título (373 g, 83 %).

40 RMN ¹H (400 MHz DMSO-D₆) δ: 12,03 (1 H, s), 10,75-10,88 (1H, m), 7,99 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 1,3, 8,1 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 (1 H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 3,91-4,01 (2 H, m), 3,76-3,87 (2H, m), 3,37-3,46 (2 H, m), 3,22 (1H, m), 2,94-3,11 (4H, m), 2,57 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 2,45-2,53 (2 H, m), 2,09-2,16 (2 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,71-1,77 (2 H, m), 1,19 (9 H, s), 1,14 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

45 CLEM: m/z 557 [M+H]⁺

[Ejemplo 804]

Compuesto PR7

5 Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico

10 Se suspendió sal del ácido clorhídrico del ácido *terc*-butil
6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (1400 g) en TFE (7 l) en
corriente de nitrógeno y se añadió gota a gota TMSCl (554 ml) a 8 °C. Después de agitar durante 3 h, a la solución de
reacción se añadieron acetona (5,6 l) y una solución acuosa de NaOH (1 N, 4,39 l), y se añadió a la misma una
solución acuosa al 10 % de K₂HPO₄ (1,4 l) para la neutralización. El sólido precipitado se filtró y se recogió, se lavó dos
15 veces con una solución mezcla de agua:acetona (=1:1,2,8 l) y se secó para obtener el compuesto del título (1061 g,
96,6 %).

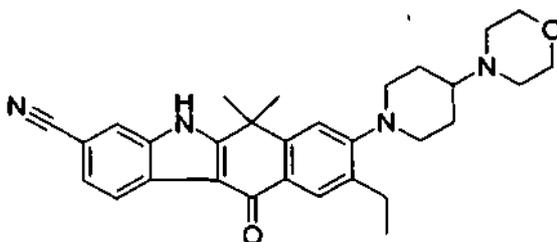
RMN ¹H (270 MHz DMSO-D₆) δ: 11,95 (1 H, s), 11,92 (1 H, s a), 8,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,44
(1H, J = dd, 1,3, 8,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,71 (1 H, dd, J = 2,2, 7,9 Hz), 3,50-3,55 (4
20 H, m), 2,92-2,96 (2 H, m), 2,54 (2 H, c, 7,5 Hz), 2,39-2,50 (6 H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 1,74-1,85 (8 H, m), 1,43-1,52 (2
H, m), 1,13 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

CLEM: m/z 501 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 805]

Compuesto F6-20

30 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

35 Se disolvió ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (500 g) en
una mezcla de DMA (9,4 l), anhídrido acético (270 ml) y DIPEA (1170 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó
a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió con metanol (3,525 l) y
posteriormente con agua destilada (5,875 l). El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó dos veces con la solución
mezcla (metanol:agua = 3:5, 1,41 l) y después se secó para obtener el compuesto del título (389,6 g, 85 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J =
8,5 Hz), 7,34 (1 H, s), 3,64-3,57 (4 H, m), 3,27-3,18 (2H, m), 2,82-2,66 (4 H, m), 2,39-2,28 (1 H, m), 1,96-1,87 (2 H, m),
1,76 (6 H, s), 1,69-1,53 (2 H, m), 1,29 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

45 CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

Sal del ácido clorhídrico del Compuesto F6-20

50 Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo
(400 g) en un disolvente mezcla de metiletil cetona (4,8 l), ácido acético (1,44 l) y agua destilada (1,68 l) a temperatura

ambiente. La solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla de etanol (12 l) y ácido clorhídrico 2 N (0,8 l). El sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 l) y se secó para obtener la sal del ácido clorhídrico del Compuesto F6-20 (357 g).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1 H, s), 10,78 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1 H, s), 4,02 (2 H, m), 3,85 (2 H, m), 3,51 (2 H, m), 3,34 (1H, m), 3,32 (2 H, m), 3,15 (2 H, m), 2,81 (2 H, dd, J = 11,98, 11,7 Hz), 2,72 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 2,23 (2 H, m), 1,89 (2 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,29 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

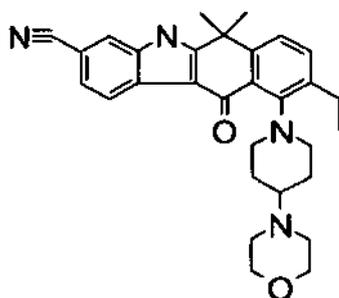
10 FABMS : m/z 483,4 [M+H]⁺

[Ejemplo 806] (Ejemplo de referencia)

Compuesto F6-22

15

9-Etil-6,6-dimetil-10-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 A partir de la solución filtrada obtenida a partir de la síntesis del Compuesto F6-20, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz DMSO-D₆) δ: 12,56 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,45-7,59 (3 H, m), 3,55-3,62 (4 H, m), 3,36-3,50 (2 H, m), 2,75-2,86 (2 H, m), 2,71 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 2,45-2,56 (4 H, m), 2,27-2,38 (1 H, m), 1,73-1,84 (2 H, m), 1,69 (6 H, s), 1,43-1,58 (2 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

25

CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

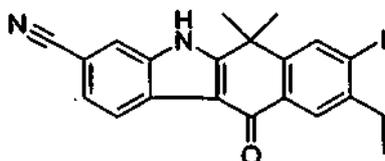
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis U)

30 [Ejemplo 807]

Compuesto PR8 (Ejemplo de referencia)

9-Etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

35



40 Se disolvió ácido *terc*-butil 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (11 g) en un reactivo de Eaton (200 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se diluyó con acetonitrilo (200 ml) y agua destilada (400 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua destilada y después se secó. El producto en bruto se disolvió en DMA (45 ml), se diluyó con acetonitrilo (20 ml) y agua destilada (18 ml) y volvió a precipitar para obtener el compuesto del título (6,62 g, 70 %).

45 RMN ¹H (400 MHz DMSO-D₆) δ: 12,79 (1H, s), 8,32-8,29 (2 H, m), 8,06 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd, J = 1,3, 7,9 Hz), 2,78 (2 H, c, J = 7,5 Hz), 1,75 (6 H, s), 1,20 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

CLEM: m/z 441 [M+H]⁺

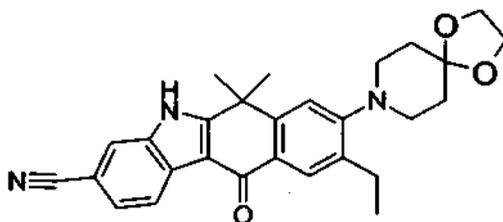
Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis U)

50

[Ejemplo 808] (Ejemplo de referencia)

Compuesto PR9-1

5 8-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 La solución en dioxano (50 ml) de 9-etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (5,0 g), 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (2,08 ml), Pd₂(dba)₃ (520 mg) y S-Phos (963 mg) se aclaró con gas nitrógeno, se añadió NaHMDS (1 M, solución de 40 ml en THF) y se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera al 10 % y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto. Este producto en bruto se durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

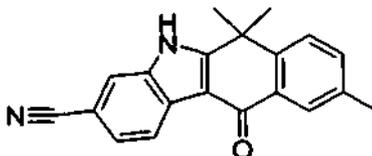
15 CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis U)

20 [Ejemplo 809] (Ejemplo de referencia)

Compuesto PR9-2

25 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30 Como un subproducto del Compuesto PR9-1, el compuesto diana se obtuvo de acuerdo con la separación en columna sobre gel de sílice del Ejemplo 810.

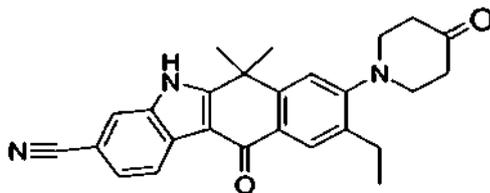
CLEM: m/z 315 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis U)

35 [Ejemplo 810] (Ejemplo de referencia)

Compuesto PR 10-1

40 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45 Se disolvió 8-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, que se había preparado en el Ejemplo 809, en THF (10 ml), se añadió ácido clorhídrico 5 N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera al 10 % y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (2,9 g, dos etapas rendimiento del 64 %).

RMN ¹H (400 MHz DMSO-D₆) δ: 12,70 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,4), 8,07 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,60 (1H, dd, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,42 (1H, s), 3,28 (4 H, t, J = 5,7), 2,80 (c, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,55 (4H, t, J = 5,7), 1,75 (6 H, s), 1,31 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

5 CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

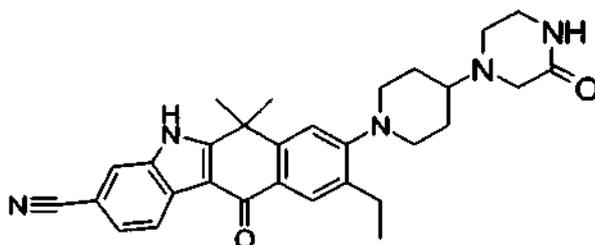
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 811] (Ejemplo de referencia)

10

Compuesto PR 11-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15

Se disolvieron 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (30 mg) y 2-cetopiperazina (10 mg) en THF (2 ml), se añadió triacetoxi borohidruro sódico (30 mg) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera al 10 % y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (11,5 mg, rendimiento del 32 %).

20

CLEM: m/z 496 [M+H]⁺

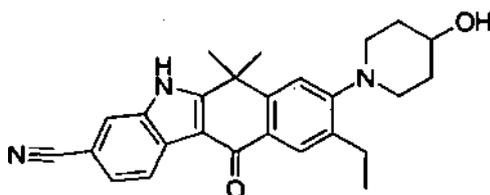
25 Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 812] (Ejemplo de referencia)

Compuesto PR11-2

30

9-Etil-8-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benao[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 Como un subproducto del Compuesto PR 11-1, se obtuvo el compuesto diana.

CLEM: m/z 414 [M+H]⁺

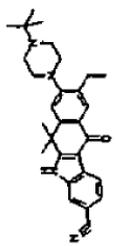
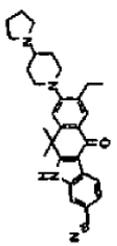
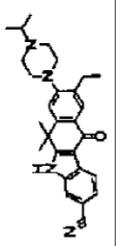
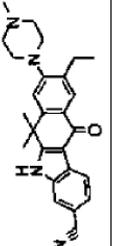
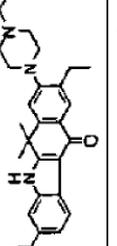
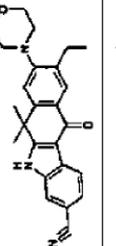
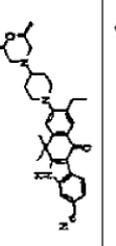
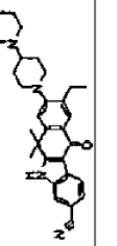
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis S)

40

Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 8-10 se sintetizaron introduciendo una amina correspondiente a 9-etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo de acuerdo con el método usado para la síntesis del Compuesto PR9-1. Aunque las bibliografías pertinentes no son completamente conocidas, algunas aminas en las que se une un grupo alquilo terciario al átomo de nitrógeno se prepararon de acuerdo con el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 45 (14), 3143-3160, 2002. Como alternativa, la preparación se llevó a cabo introduciendo la amina correspondiente a 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benao[b]carbazol-3-carbonitrilo basándose en el método que se usa para la síntesis del Compuesto PR11-1 (es decir, aminación reductora).

45

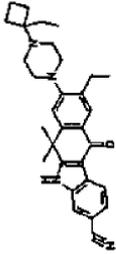
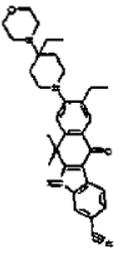
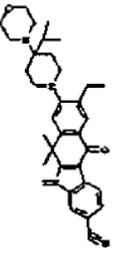
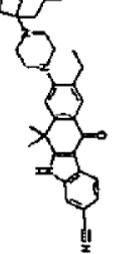
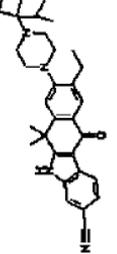
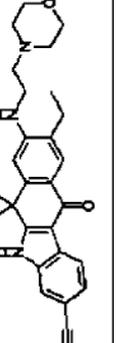
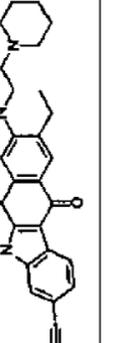
[Tabla 8]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
813	PR9-3		8-(4-ferroc-Butil-piperazin-1-yl)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,63	455
814	PR9-4		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,13	467
815	PR9-5		9-Etil-8-(4-isopropil-piperazin-1-y)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,08	441
816	PR9-6		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,97	413
817	PR9-7		9-Etil-8-(4-etil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,03	427
818	PR9-8 8		9-Etil-6,6-dimetil-8-morpholin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,65	400
819	PR11-3		8-[4-(2R,6S)-2,6-Dimetil-morpholin-4-il]-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	511
820	PR14 4		8-[1,4]Bipiperidinil-1-il-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,63	481

821	PR11-5		8-(4,4-Difluoro-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,70	517
822	PR11-6		8-(4-Azetidi n-1-il-piperid in-1-il)-9-etil-6,6-dim etil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,55	453
823	PR11-7		9-Etil-8-(4-hidroxi-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,95	497
824	PR9-9		8-(4-Ciclopropil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,53	454
825	PR11-8		9-Etil-8-(4-fluoro-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,13	499
826	PR9-10		9-Etil-6,6-dimetil-8-(3-morfolin-4-il-azetidil-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,48	455

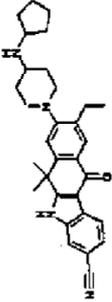
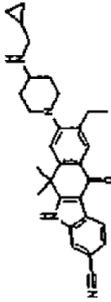
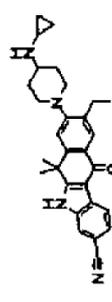
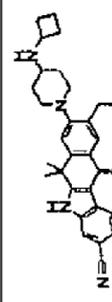
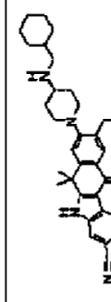
[Tabla 9]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
827	PR9-11		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(3-piperidin-1-il-azetidín-1-il)-dihidro-5H-benzob[carbazol-3-carbonitrilo]	S	1,57	453
828	PR9-12		9-Etil-6,6-dimetil-8-[4-(1-metil-piperidín-4-il)-piperazin-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo]	U	1,70	496
829	PR9-13		9-Etil-6,6-dimetil-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidín-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]cartazol-3-carbonitrilo]	U	1,73	496
830	PR11-9		6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo]	U	2,12	467
831	PR11-10		9-Etil-8-[4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidín-1-il]-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo]	U	1,90	457
832	PR11-11		9-Etil-8-[4-(3-hidroxi-propilamino)-piperidín-1-il]-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo]	S	1,90	471
833	PR9-14		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-4-morfolina-4-il)-piperidín-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo]	U	2,00	497

834	PR9-15		9-Etil-6-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,25	481
835	PR9-16		9-Etil-8-(4-etil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,17	511
836	PR9-17		9-Etil-8-(4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,12	525
837	PR9-18		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrilo	U	2,28	495
838	PR9-19		9-Etil-8-[4-(1-isopropil-ciclobutil)-piperazin-il]-6,6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,25	495
839	PR9-20		9-Etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolina-4-il-etilamino)-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	1,85	443
840	PR9-21		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-piperidin-1-il-etilamino)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	1,85	441

[Tabla 10]

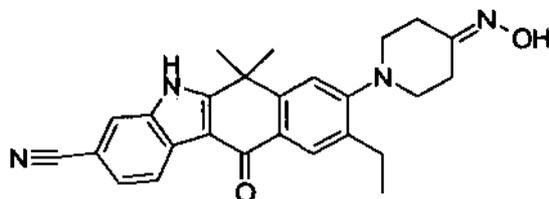
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
841	PR11-12		8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,92	413
842	PR11-13		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-morfolina-4-il)-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,98	491
843	PR9-22		9-Etil-8-[4-(2-metoxi-metoxi)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,23	472
844	PR9-23		8-[4-(2-Etoxi-etoxi)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-dihidro-5H-benzol[4]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,35	486
845	PR9-24		6-(4-Ciclopropimetoxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,50	468
846	PR9-25		8-[4-(2-Ciclohexil-etoxi)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	4,00	524
847	PR11-14		8-(4-Ciclohexilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,33	495

848	PR11-15		8-(4-Ciclopentilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-oxo-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	6,11-	Y	2,15	401
849	PR11-16		8-[4-(Ciclopropilmetil-amino)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	6,11-	Y	2,15	467
850	PR11-17		8-(4-Ciclopropilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-1-oxo-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	6,11-	Y	2,08	453
851	PR11-18		8-(4-Ciclobutilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-1-oxo-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	6,11-	Y	2,13	467
852	PR11-19		8-[4-(Cicloheximetil-amino)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-1-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	6,11-	Y	2,42	509

[Ejemplo 853] (Ejemplo de referencia)

Compuesto PR11-22

5 9-Etil-8-(4-hidroxiimino-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Se disolvieron 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (30 mg) y sal del ácido clorhídrico de hidroxilamina (10 mg) en etanol (5 ml) y se agitaron a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera al 10 % y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (23,5 mg, rendimiento del 74 %).

15 CLEM: m/z 427 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis Y)

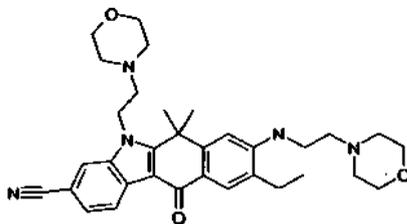
[Ejemplo 854] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto PR10-2

25 9-Etil-6,6-dimetil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



30 Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (10 mg) en DMF (1 ml), se añadieron K₂CO₃ (10 mg) y 1-(2-cloroetil)morfolina (8 mg) y después se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera al 10 % y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (6,4 mg, rendimiento del 58 %).

35 CLEM: m/z 556 [M+H]⁺

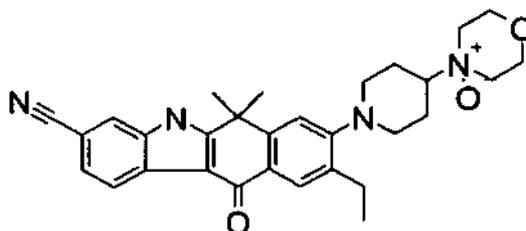
35

Tiempo de retención de HPLC: 1,78 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 855] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto F7

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(4-oxi-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



45

Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (400 mg) en trifluoroetanol (80 ml), se añadió una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a 30 ml y se diluyó con agua (20 ml). La materia precipitada se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (375 mg, rendimiento del 90 %).

5

CLEM: m/z 499 [M+H]⁺

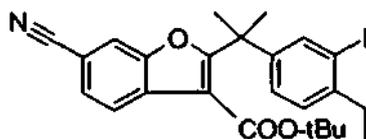
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

10 [Ejemplo 856] (Ejemplo de referencia)

Compuesto FR1

Éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico

15



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (1,00 g, 2,40 mmol) en NMP (4 ml), se añadió carbonato de cesio (1,56 g, 4,80 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 min. La solución en NMP (2 ml) de 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo (542 mg, 2,88 mmol, 1,2 equiv.) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a 50 °C durante 64 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, acetato de etilo (20 ml) se añadió y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (producto amorfo de color blanco, 320 mg, 26 %).

20

25

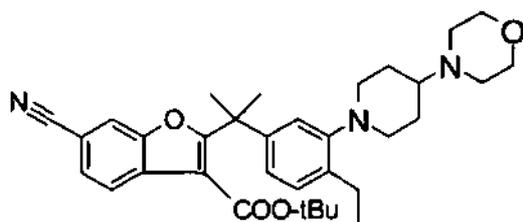
CLEM: m/z 516 [M+H]⁺

30 [Ejemplo 857] (Ejemplo de referencia)

Compuesto FR2

Éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico

35



Se convirtió éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico para obtener el compuesto del título de la misma manera como el método para el Compuesto PR6.

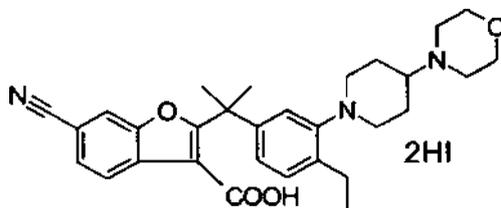
40

CLEM: m/z 558 [M+H]⁺

[Ejemplo 858] (Ejemplo de referencia)

Compuesto FR3

5 Sal del ácido yodhídrico del ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico



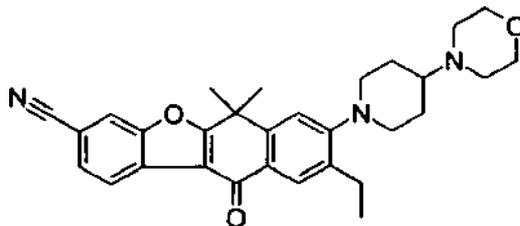
10 Para obtener el compuesto del título, se desprotegió éster *terc*-butílico del ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico usando cloruro de trimetilsililo de la misma manera como el método para el Compuesto PR7.

CLEM: m/z 502 [M+H]⁺

15 [Ejemplo 859] (Ejemplo de referencia)

Compuesto FR4

20 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-carbonitrilo



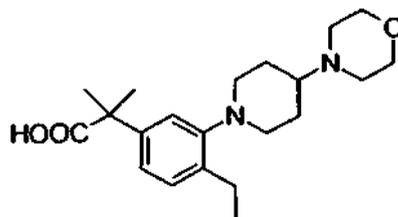
25 Se convirtió sal del ácido yodhídrico del ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico mediante el mismo método como el Ejemplo 805 para obtener el compuesto diana.

CLEM: m/z 484 [M+H]⁺

30 [Ejemplo 860] (Ejemplo de referencia)

Compuesto LB 1

35 Ácido 2-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico



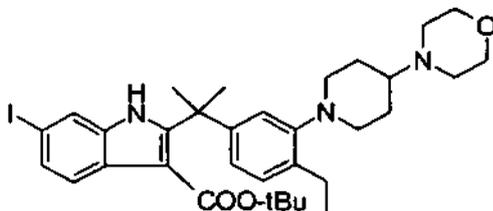
40 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico llevando a cabo la aminación de la misma manera como el método para sintetizar el Compuesto PR6.

CLEM: m/z 361 [M+H]⁺

[Ejemplo 861] (Ejemplo de referencia)

Compuesto LB2

5 Éster *terc*-butílico del ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico



10 Se convirtió el ácido 2-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico de la misma manera como el método para sintetizar el Compuesto PR5-1 para obtener el compuesto del título.

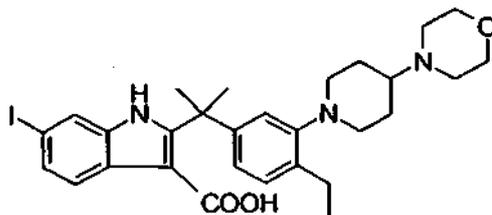
CLEM: m/z 658 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis U)

15 [Ejemplo 862] (Ejemplo de referencia)

Compuesto LB3

20 Ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico



25 Se desprotegió éster *terc*-butílico del ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico de la misma manera como el método para preparar el Compuesto PR7 para obtener el compuesto del título.

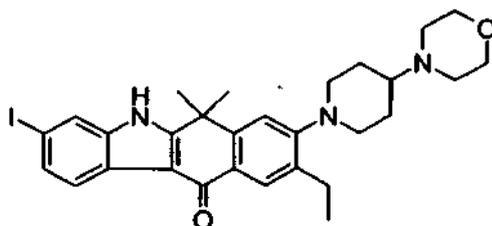
CLEM: m/z 602 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 863] (Ejemplo de referencia)

Compuesto LB4

35 9-Etil-3-yodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



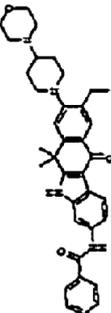
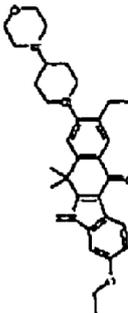
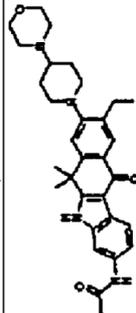
40 Se convirtió el ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico de la misma manera como el Ejemplo 805 para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 584 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

5 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 11 se convirtieron y se prepararon a partir de 9-etil-3-yodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona de acuerdo con el método descrito en la Tabla.

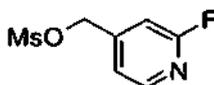
[Tabla 11]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
864	LB5-1		N-[9-Etil-6,6-dimetil-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-benzamida	Y	1,78	577	B2-10
865	LB5-2		9-Etil-3-etilsulfanil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	Y	2,28	518	B2-17
866	LB5-3		N-[9-Etil-6,6-dimetil-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-acetamida	Y	1,50	515	B2-10

[Ejemplo 867] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ1

5 (2-Fluoropiridin-4-il)metil éster del ácido metanosulfónico



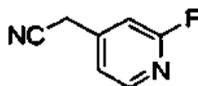
10 Se disolvió (2-fluoropiridin-4-il) metanol (1 g) en DCM (40 ml), se añadieron TEA (3,3 ml) y cloruro de mesilo (0,67 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y después se purificó por columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (1,18 g, 77 %).

RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 3,21 (3 H, s), 5,38 (2 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,39 (1 H, d, J = 5,0), 8,29 (1 H, d, J = 5,0)

15 [Ejemplo 868] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ2

20 (2-Fluoropiridin-4-il)acetonitrilo



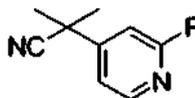
25 A la solución en DMF (28 ml) de (2-fluoropiridin-4-il)metil éster del ácido metanosulfónico (1,16 g), se le añadió cianuro sódico (0,42 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con salmuera al 15 % y agua destilada en orden. La fase orgánica se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (278 mg, 36 %).

RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 4,22 (2 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 5,0), 8,27 (1 H, d, J = 5,0)

30 [Ejemplo 869] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ3

35 (2-Fluoropiridin-4-il)2-metilpropionitrilo



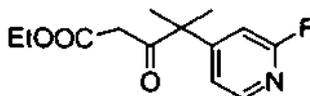
40 El compuesto del título se preparó a partir de (2-fluoropiridin-4-il) acetonitrilo de la misma manera como el método para el Compuesto K2.

RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 1,72 (6 H, s), 7,34 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 5,3), 8,31 (1 H, d, J = 5,3)

[Ejemplo 870] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto AZ4

4-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico éster etílico del ácido



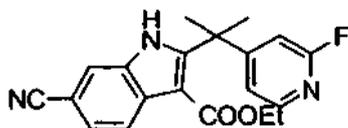
50 El compuesto del título se preparó a partir de (2-fluoropiridin-4-il) 2-metilpropionitrilo de la misma manera como el método para el Compuesto K3.

55 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 1,13 (3 H, t, J = 7,3), 1,48 (6 H, s), 3,57 (2 H, s), 4,01 (2 H, c, J = 7,3), 7,12 (1 H, s), 7,25 (1 H, d, J = 5,3), 8,22 (1 H, d, J = 5,3)

[Ejemplo 871] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ5

5 Éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico de la misma manera como el método para el Compuesto K4 y el Compuesto K5.

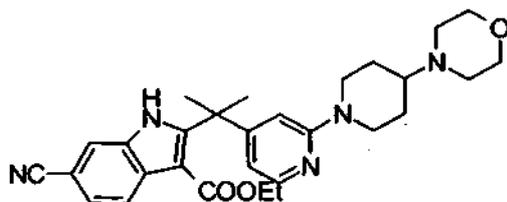
CLEM: m/z 352 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3), 1,82 (6 H, s), 3,98 (2 H, c, J = 7,3), 6,99-7,02 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 8,4,1,5), 7,97 (1 H, s), 8,05-8,11 (2 H, m)

[Ejemplo 872] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ6

20 Éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



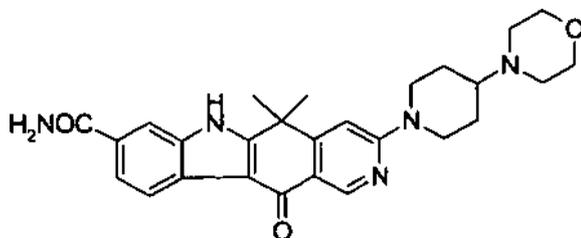
25 Se disolvió éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (110 mg) en NMP (3,3 ml), se añadió 4-morfolin-4-il-piperidina (319 mg) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera al 15 % y agua destilada en orden. La fase orgánica se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 76 %).

30 CLEM: m/z 502 [M+H]⁺

[Ejemplo 873] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto AZ7-1

Amida del ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico



40 Se disolvió éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (110 mg) en un reactivo de Eaton (2,5 ml) y se agitó a 55 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las materias precipitadas se recogieron por filtración y después se lavaron con agua para obtener el compuesto del título (72 mg, 70 %).

45 CLEM: m/z 474 [M+H]⁺

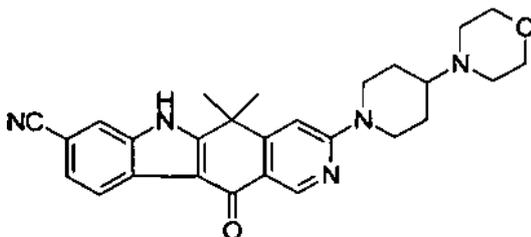
Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis U)

RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 1,38 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,88 (2 H, m), 2,44 (5 H, m), 2,94 (2 H, m), 3,57 (4 H, m), 4,58 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J = 8,4), 8,00 (2 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 8,4), 8,85 (1 H, s), 12,3 (1 H, s)

5 [Ejemplo 874] (Ejemplo de referencia)

Compuesto AZ7-2

10 5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



15 Se disolvió amida del ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico (54 mg) en DMF (1 ml), se añadió cloruro de tionilo (25 ml) y la mezcla se agitó al temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los materiales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (25 mg, 49 %).

CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

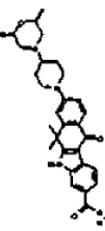
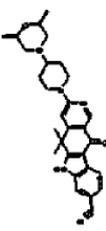
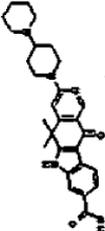
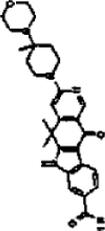
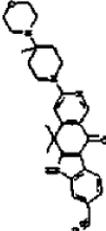
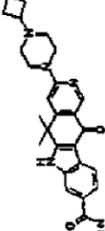
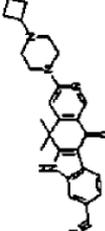
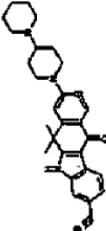
20 Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis U)

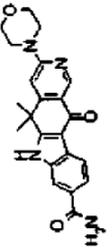
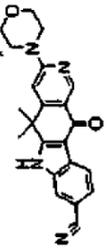
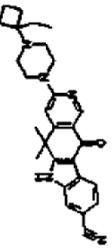
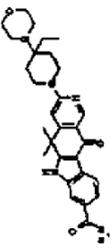
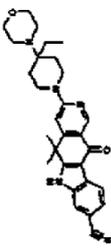
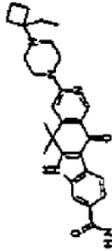
RMN ¹H (270 MHz DMSO-d₆) δ: 1,36 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,89 (2 H, m), 2,44 (5 H, m), 2,95 (2 H, m), 3,57 (4 H, m), 4,58 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,0), 7,99 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,0), 8,86 (1 H, s), 12,7 (1 H, s)

25 Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 12-13 se sintetizaron introduciendo un grupo amino correspondiente a éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico y que forma un anillo de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto AZ7-1. Además, la preparación se realizó convirtiendo el grupo sustituyente en la posición 3 a partir de un grupo carboxamida a un grupo ciano de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto AZ7-2.

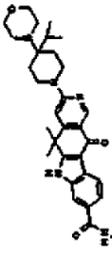
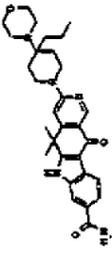
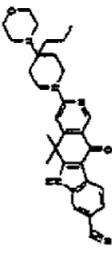
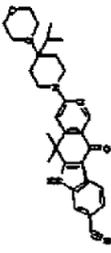
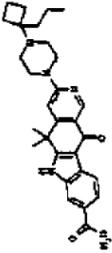
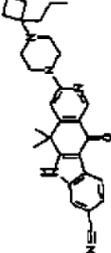
30

[Tabla 12]

Ejemplo n.º	Comp n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
875	AZ7-3		Amida del ácido 3-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-il)-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,32	502
876	AZ7-4		3-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolina-4-il)-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,70	484
877	AZ7-5		Amida del ácido 3-[1,4'b]piperidini-1'-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,30	472
878	AZ7-6		Amida del ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-4-morfolina-4-il)-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,00	488
879	AZ7-7		5,5-Dimetil-3-(4-metil-4-morfolina-4-il)-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,62	470
880	AZ7-8		Amida del ácido 3-(4-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico acid amida	Y	1,22	444
881	AZ7-9		3-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,55	426
882	AZ7-10		3-[1,4'b]piperidini-1'-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,73	454

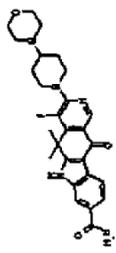
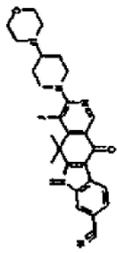
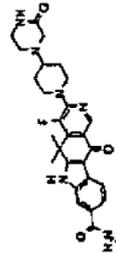
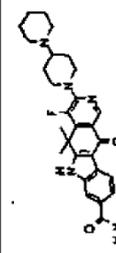
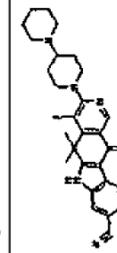
883	AZ7-11		Amida del ácido 5,5-dimetil-3-morfolina-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,33	391
884	AZ7-12		5,5-Dimetil-3-morfolina-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,77	373
885	AZ7-13		3-[4-(1-Etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,93	464
886	AZ7-14		Amida del ácido 3-(4-etil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,18	502
887	AZ7-15		3-(4-Etil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,78	484
888	AZ7-16		Amida del ácido 3-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,25	472

[Tabla 13]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
889	AZ7-17		Amida del ácido 3-(4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,27	516
890	AZ7-18		AMida del ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolina-4-il 4-propil-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,36	516
891	AZ7-19		5,5-Dimetil-3-(4-morfolina-4-il-4-propil-pepiperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,68	498
892	AZ7-20		3-(4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,60	498
893	AZ7-21		Amida de ácido 5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,58	486
894	AZ7-22		5,5-Dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,97	468

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 14 se sintetizaron a partir de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metanol de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto AZ1 al AZ7-2.

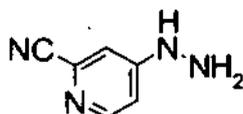
[Tabla 14]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
895	AZ7-23		Amida del ácido 4-fluoro-5,5-dimetil-3-(4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,37	492
896	AZ7-24		4-Fluoro-5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,74	474
897	AZ7-25		Amida del ácido 4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,32	505
898	AZ7-26		Amida del ácido 3-[1,4]bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,45	490
899	AZ7-27		3-[1,4]bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,87	472

[Ejemplo 900] (Ejemplo de referencia)

Compuesto BZ1

5 2-Ciano-4-hidrazinopiridina



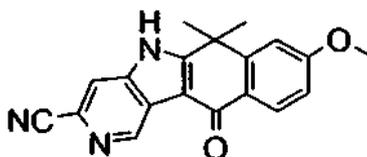
10 Se disolvió 4-cloro-2-cianopiridina (1 g) en monohidrato de hidrazina (1 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó durante una noche a reflujo. La solución de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para obtener el compuesto del título como un producto en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 CLEM: m/z 135 [M+H]⁺

[Ejemplo 901] (Ejemplo de referencia)

Compuesto BZ2-1

20 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzof[1pirido[4,3-b]indol-3-carbonitrilo



25 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermedio se preparó a partir de 2-ciano-4-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermedio se sometió a oxidación de acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A4 para obtener el compuesto del título.

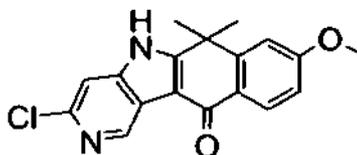
30 CLEM: m/z 318 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 902] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto BZ2-2

3-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzof[1pirido[4,3-b]indol-11-ona



40 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermedio se preparó a partir de 2-cloro-4-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermedio se sometió a oxidación de acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A4 para obtener el compuesto del título.

45 CLEM: m/z 327, 329 [M+H]⁺

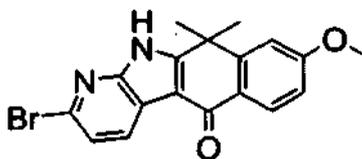
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

50

[Ejemplo 903] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CZ 1

5 2-Bromo-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermedio se preparó a partir de 2-bromo-6-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermedio se sometió a oxidación de acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A4 para obtener el compuesto del título.

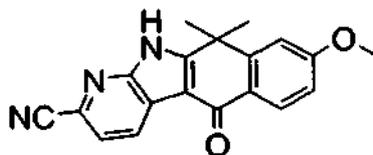
15 CLEM: m/z 371,373 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 904] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto CZ2

8-Metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



25 De acuerdo con el método 1 para el Compuesto A5-2, 2-bromo-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona se sometió a cianuración para obtener el compuesto del título.

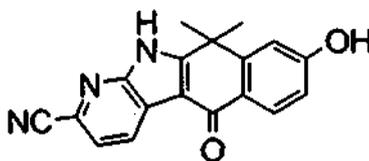
30 CLEM: m/z 318 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 905] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto CZ3

8-Hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



40 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A6, 8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a desmetilación para obtener el compuesto del título.

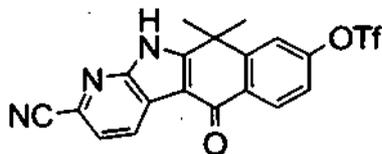
45 CLEM: m/z 304 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 906] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CZ4

5 2-Ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido triflorometanosulfónico



10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto B1,8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a esterificación con trifluorometanosulfona para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 436 [M+H]⁺

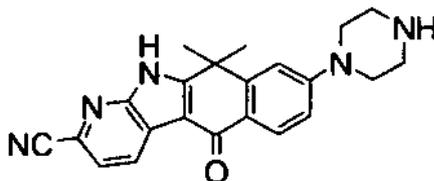
15 Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 907] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CZ5-1

20

10,10-Dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



25 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto B2-1, se introdujo 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico con piperazina para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 372 [M+H]⁺

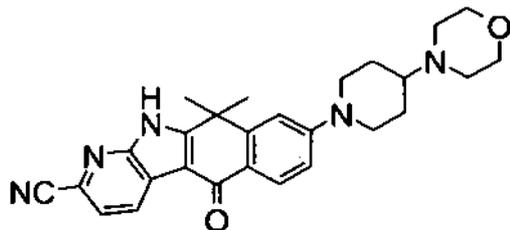
30

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 908] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto CZ5-2

10,10-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



40

De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto B2-1, se introdujo 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico con 4-morfolin-4-il piperidina para obtener el compuesto del título.

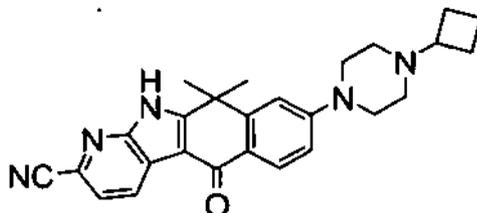
45 CLEM: m/z 456 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 909] (Ejemplo de referencia)

Compuesto CZ6

5 8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto B3-32, 10,10-dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a aminación reductora con ciclobutanona para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

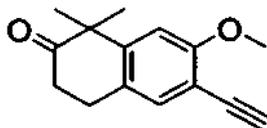
15 Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis U)

[Ejemplo 910] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DZ1

20

6-Etinil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



25 Se disolvió 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadieron PdCl₂(CH₃CN)₂ (45 mg), X-phos (168 mg), CsCO₃ (1,2 g) y trimetilsililacetileno (0,9 ml) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en THF (10 ml), se añadió la solución en THF (4 ml) que comprendía fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

30 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (346 mg, dos etapas, rendimiento del 43 %).

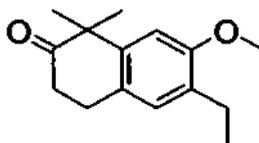
CLEM: m/z 229 [M+H]⁺

35

[Ejemplo 911] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DZ2

40 6-Etil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



45 Se disolvió 6-etinil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (346 mg) en etanol: THF (= 2 : 1 disolvente mezcla, 20 ml), se añadió Pd al 10 %/C (170 mg) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (322 mg, rendimiento del 91 %).

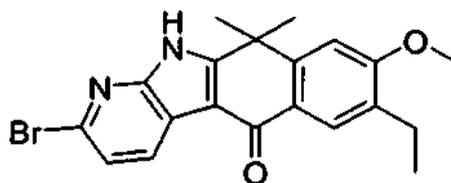
CLEM: m/z 233 [M+H]⁺

50

[Ejemplo 912] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DZ3

5 2-Bromo-7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermedio se preparó a partir de 2-bromo-6-hidrazinopiridina y 6-etil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermedio se sometió a oxidación de acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A4 para obtener el compuesto del título.

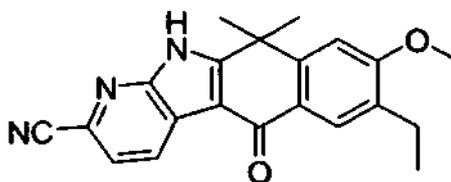
15 CLEM: m/z 399,401 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 913] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto DZ4

7-Etil-8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



25 De acuerdo con el método 1 para el Compuesto A5-2, 2-bromo-7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona se sometió a cianuración para obtener el compuesto del título.

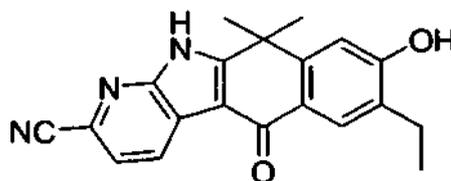
30 CLEM: m/z 346 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 914] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto DZ5

7-Etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



40 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A5, 7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a desmetilación para obtener el compuesto del título.

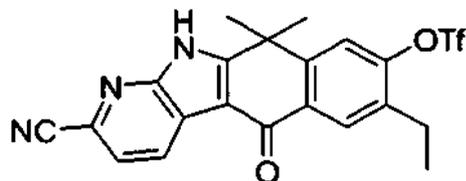
45 CLEM: m/z 332 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 915] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DZ6-1

- 5 2-Ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido trifloro-
metanosulfónico



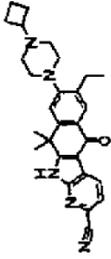
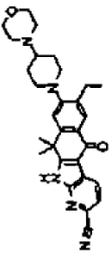
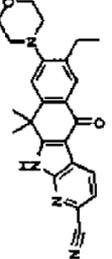
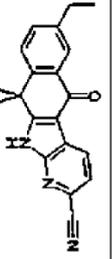
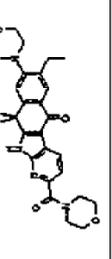
- 10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto B1,7-etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a esterificación con trifluorometanosulfona para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 464 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3,50 min (condición de análisis Y)

- 20 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 15 se prepararon a partir de 2-ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico y la amina correspondiente de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto B2-10. Los compuestos del Ejemplo 919 y Ejemplo 920 se obtuvieron como un subproducto de la reacción.

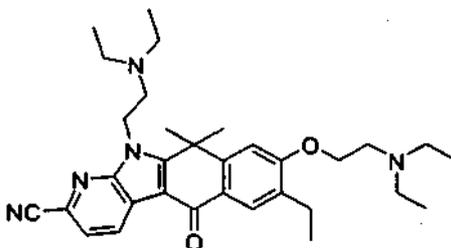
[Tabla 15]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
916	DZ7-1		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo	Y	1,83	454
917	DZ7-2		7-Etil-10,10-dimetil-8-(4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo	Y	1,85	484
918	DZ7-3		7-Etil-10,10-dimetil-8-morfolina-4-il-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo	Y	3,02	401
919	DZ7-4		7-Etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo	Y	3,07	316
920	DZ7-5		7-Etil-10,10-dimetil-2-(morfolina-4-carbonil)-8-morfolina-4-il-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona	Y	2,70	469

[Ejemplo 921] (Ejemplo de referencia)

Compuesto DZ6-2

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-11-(2-dietilamino-etil)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



10 De acuerdo con el método usado para sintetizar el Compuesto A7-17, 7-etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se alquiló para obtener el compuesto del título.

CLEM: m/z 530 [M+H]⁺

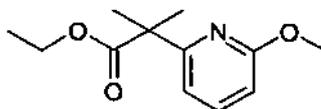
15 Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 922] (Ejemplo de referencia)

Compuesto EZ1

20

Éster etílico del ácido 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico



25 Se disolvieron 2-bromo-6-metoxipiridina (7,0 g), isobutirato de etilo (4,75 g), tri t-butilfosfina (300 mg) y Pd₂(dba)₃ (680 mg) en tolueno (200 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución en THF de LiHMDS (1,6 M, 24 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó tres veces con salmuera al 15 % (200 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (5,353 g, rendimiento del 60 %).

30

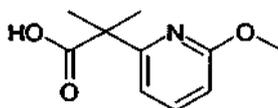
CLEM: m/z 224 [M+H]⁺

[Ejemplo 923] (Ejemplo de referencia)

35

Compuesto EZ2

Ácido 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico



40

Se disolvió éster etílico del ácido 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico (5,33 g) en metanol (200 ml), se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido potásico (25 ml) y después se agitó a reflujo. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Los materiales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (3,55 g)

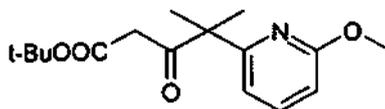
45

CLEM: m/z 196 [M+H]⁺

[Ejemplo 924] (Ejemplo de referencia)

Compuesto EZ3

5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico

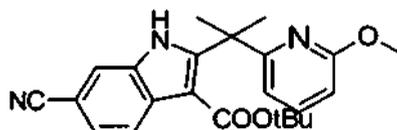


10 El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico y ácido mono-*tert*-butil malónico de acuerdo con el método usado para la síntesis del Compuesto PR4. El resultante se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

[Ejemplo 925] (Ejemplo de referencia)

15 Compuesto EZ4-1

Éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



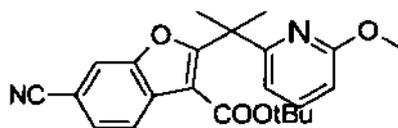
20 De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto PR5-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo.

CLEM: m/z 392 [M+H]⁺

25 [Ejemplo 926] (Ejemplo de referencia)

Compuesto EZ4-2

30 Éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



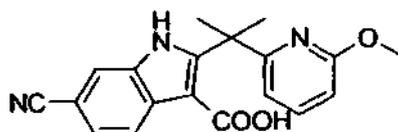
35 De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto FR1, el compuesto del título se sintetizó a partir del éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo.

CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

[Ejemplo 927] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto EZ5-1

Ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



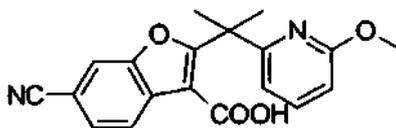
45 De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto PR7, el compuesto del título se sintetizó a partir del éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

50 CLEM: m/z 336 [M+H]⁺

[Ejemplo 928] (Ejemplo de referencia)

Compuesto EZ5-2

5 Ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



10 De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto PR7, el compuesto del título se sintetizó a partir del éster *tert*-butílico del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

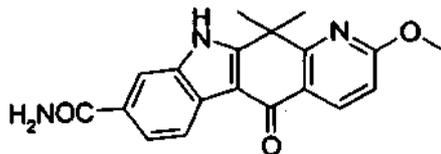
CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

[Ejemplo 929] (Ejemplo de referencia)

15

Compuesto EZ6-1

Amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico



20

De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto AZ7-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

25 CLEM: m/z 336 [M+H]⁺

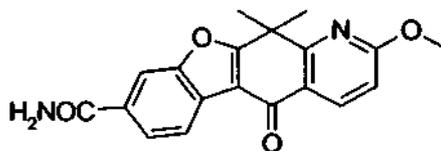
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 930] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto EZ6-2

Amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carboxílico



35

De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto AZ7-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

40 CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

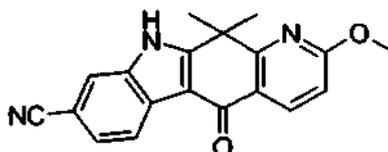
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 931] (Ejemplo de referencia)

45

Compuesto EZ7-1

2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



5

De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto AZ7-2, el compuesto del título se sintetizó a partir de la amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico.

10 CLEM: m/z 318 [M+H]⁺

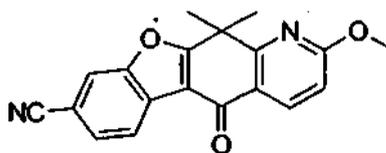
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 932] (Ejemplo de referencia)

15

Compuesto EZ7-2

2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo



20

De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto AZ7-2, el compuesto del título se sintetizó a partir de la amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carboxílico.

25 CLEM: m/z 319 [M+H]⁺

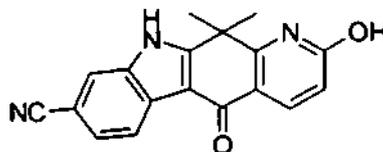
Tiempo de retención de HPLC: 3,18 min (condición de análisis S)

[Ejemplo 933] (Ejemplo de referencia)

30

Compuesto EZ8-1

2-Hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



35

De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto A5, 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo se desmetiló para sintetizar el compuesto del título.

40

CLEM: m/z 304 [M+H]⁺

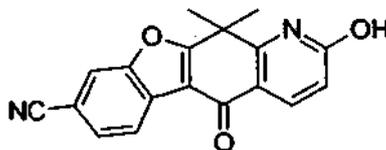
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis U)

45

[Ejemplo 934] (Ejemplo de referencia)

Compuesto EZ8-2

5 2-Hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo



10 De acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto A5, 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo se desmetiló para sintetizar el compuesto del título.

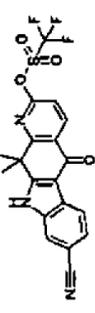
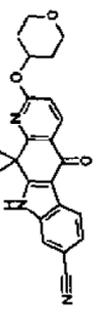
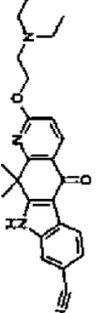
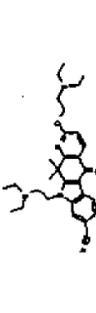
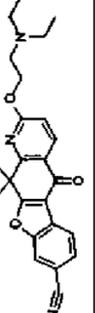
CLEM: m/z 305 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

15 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 16 se sintetizaron a partir de 2-hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo o a partir del 2-hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo de acuerdo con el método descrito en la Tabla.

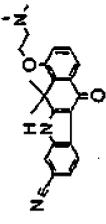
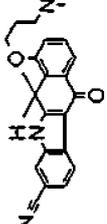
20

[Tabla 16]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
935	EZ9-1		8-Ciano-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico	U	2,93	436	B1
936	EZ9-2		11,11-Dimetil-5-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	2,57	388	A7-1
937	EZ9-3		2-(2-(Dietilamino-etoxi)-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,63	403	A7-17
938	EZ9-4		2-(2-(Dietilamino-etoxi)-10-(2-dietilamino-eti)-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,82	502	A7-17
939	EZ9-5		2-(2-(Dietilamino-etoxi)-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo	Y	1,77	404	A7-17

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 17 se sintetizaron a partir del Compuesto W3 y el haluro correspondiente por alquilación del grupo hidroxilo de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto A7-17.

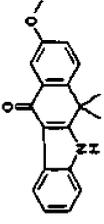
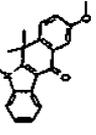
[Tabla 17]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
940	W4-3		7-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	I	0,96	374,0
941	W4-4		7-(3-Dimetilamino-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzol[b]carbazol-3-carbonitrilo	I	0,92	388,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 18 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, se preparó el Compuesto GT1-1 a partir del Compuesto J2 y fenilhidrazina de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto A3 y Compuesto A4. Posteriormente, de acuerdo con la metilación llevada a cabo de la misma manera como el Compuesto A10-1, se preparó el Compuesto GT1-2.

5

[Tabla 18]

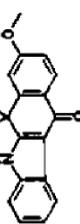
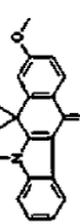
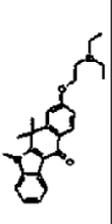
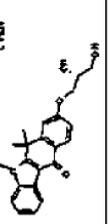
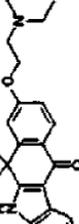
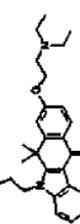
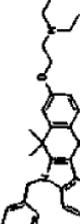
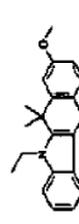
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
942	GT1 -1		9-Metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,36	292,0	A3 A4
943	GT1-2		9-Metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,53	306,0	A10-1

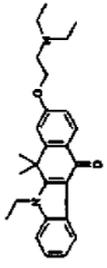
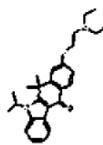
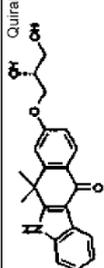
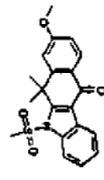
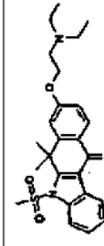
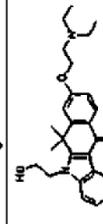
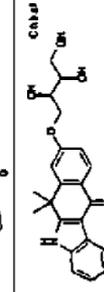
Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 19 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, se preparó el Compuesto GT2-1 a partir del Compuesto A2 y fenilhidrazina de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto A3 y Compuesto A4.

5 Posteriormente, llevando a cabo la alquilación de la misma manera como el Compuesto A10-1, se prepararon el Compuesto GT2-2 y el Compuesto GT2-8.

10 Para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química del Compuesto GT2-1 o el 5-alquilato del of Compuesto GT2-1 usando en combinación las modificaciones del grupo funcional (por ejemplo, desmetilación de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A6 y la posterior introducción de un grupo funcional, etc.) como se ha explicado anteriormente y se describe en la Tabla.

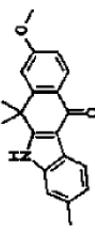
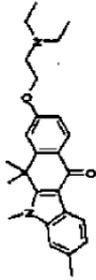
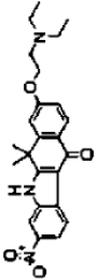
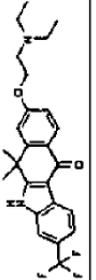
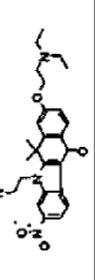
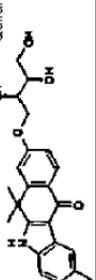
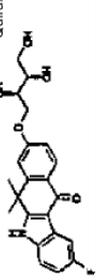
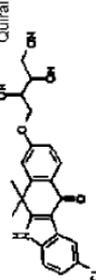
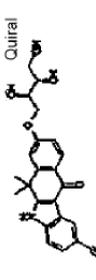
[Tabla 19]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
944	GT2-1		8-Metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,30	292,0	A3 A4
945	GT2-2		8-Metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,55	306,0	A1 0-1
946	GT2-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	391,0	A6 A7-17 A1 0-1
947	GT2-4		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	366,0	A6 A7-17 A1 0-1
948	GT2-5		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,93	377,3	A6 A7-17
949	GT2-6		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5-propil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,09	419,0	A6 A7-17 A1 0-1
950	GT2-7		5-Bencil-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,83	467,3	A6 A7-17 A1 0-1
951	GT2-8		5-Etil-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,94	320,0	A1 0-1

952	GT2-9		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-etil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,16	405,0	A6 A7-17 A1 0-1
953	GT2-10		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-isopropil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-banzo[b]carbazol-11-ona	A	2,02	419,0	A6 A7-17 A1 0-1
954	GT2-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,17	352,2	A6 A7-17 A7-1 4-2
955	GT2-12		5-Metanosulfonil-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,87	370,1	A9-1
956	GT2-13		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-metanosulfonil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,20	455,1	A6 A7-17 A9-1
957	GT2-14		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-(2-hidroxi-etil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	421,0	A6 A7-17 A1 0-1
958	GT2-15		6,6-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	382,4	A7-1 A7-1 4-2

5 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 20 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, usando el Compuesto A2 y la fenilhidrazina que tiene un grupo sustituyente correspondiente, se preparó 2 (o 3)-sustituido - 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona de acuerdo con el método que se usa para la síntesis del Compuesto A3 y Compuesto A4. Posteriormente, para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química de los compuestos anteriores usando en combinación las modificaciones del grupo funcional como se ha explicado anteriormente y se describe en la Tabla.

[Tabla 20]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
959	GT3-1		8-Metoxi-3,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,39	306,0	A3 A4
960	GT3-2		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3,5,6,6-tetrametil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,97	405,0	A6 A7-17 A10-1
961	GT3-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,86	422,2	A6 A7-17
962	GT3-4		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,03	445,0	A6 A7-17
963	GT3-5		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-(2-dietilamino-etil)-6,6-dimetil-3-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,74	521,3	A6 A7-17 A10-1
964	GT3-6		2,6,6-Trimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,03	396,0	A6 A7-17 A7-14-2
965	GT3-7		2-Fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,89	400,0	A6 A7-17 A7-14-2
966	GT3-8		2-Cloro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,14	416,0	A6 A7-17 A7-14-2
967	GT3-9		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carbonitrilo	F	1,90	407,4	A6 A7-17 A7-14-2

968	GT3-10		6,6-Dimetil-3-trifluorometoxi-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,31	466,4	A6 A7-17 A7-14-2
969	GT3-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,43	436,4	A6 A7-17 A7-14-2
970	GT3-12		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	8	3,79	396,5	A6 A7-17 A1 0-1 A7-14-2
971	GT3-13		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,40	382,4	A6 A7-17 A7-14-2

5 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 21 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, usando el Compuesto E1 y la fenilhidrazina que tiene el grupo sustituyente correspondiente, 9-bromo-1-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona o 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-3-triflorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona se preparó de acuerdo con el método usado para la síntesis del Compuesto A3 y el Compuesto A4. Posteriormente, para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química de los compuestos anteriores usando en combinación las modificaciones del grupo funcional como se ha explicado anteriormente y se describe en la Tabla.

[Tabla 21]

Ejemplo n.º	Com p. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
972	GT4-1		9-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi-6,6-dimetil-3-trifluorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,68	514,0	A6 A7-17 A7-14-2
973	GT4-2		9-Bromo-1-cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,58	464,0	A6 A7-17 A7-14-2

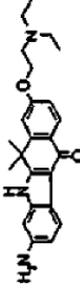
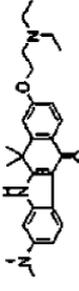
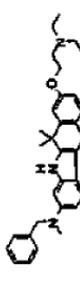
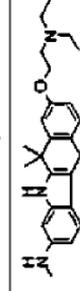
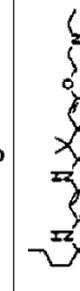
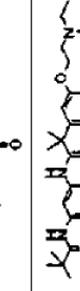
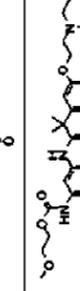
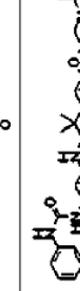
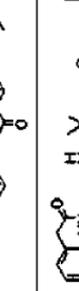
Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 22-23 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, la reducción catalítica del Compuesto GT3-3 se realizó de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto D2 para preparar el Compuesto GT5-1.

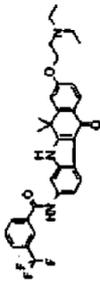
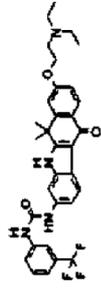
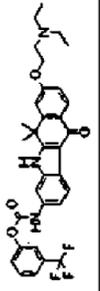
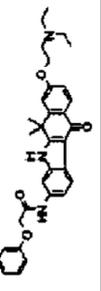
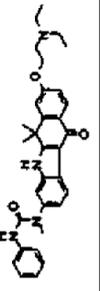
5 La alquilación reductora del Compuesto GT5-1 se realizó de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto B3-32 para la introducción de un grupo metilo o un grupo bencilo (Compuesto GT5-2, Compuesto GT5-3).

La reducción catalítica del Compuesto GT5-3 se realizó de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto D2 y después se procesó para preparar el Compuesto GT5-4.

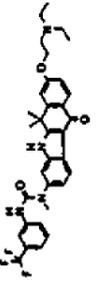
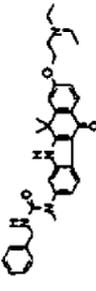
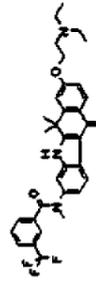
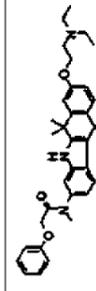
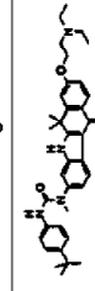
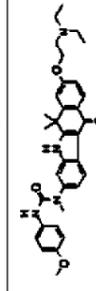
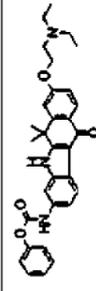
10 Los derivados de amino resultantes del Compuesto GT5-1 al 4 se hicieron reaccionar con el cloruro de acilo, isociano, o cloroformiato correspondiente de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A9-1 para obtener los compuestos de la Tabla.

[Tabla 22]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
974	GT5-1		3-Amino-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,15	392,3	D2
975	GT5-2		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-dimetilamino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,18	420,2	B3-32
976	GT5-3		3-(Bencil-metilamino)-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,05	496,4	B3-32
977	GT5-4		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-metilamino-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,46	406,3	B3-32 D2
978	GT5-5		[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2,2-dimetil-propionamida	C	2,52	476,5	A9-1
979	GT5-6		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2,2-dimetil-propionamida	A	1,74	476,4	A9-1
980	GT5-7		2-Metoxi-etil éster del ácido [8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-fenil-urea	A	1,55	494,3	A9-1
981	GT5-8		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-fenil-urea	B	3,79	511,3	A9-1
982	GT5-9		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenil-acetamida	B	3,81	510,4	A9-1

983	GT5-10		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida	B	4,47	564,4	A9-1
984	GT5-11		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	B	4,55	579,4	A9-1
985	GT5-12		3-Trifluorometil-fenil éster del ácido [8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbámico	H	5,17	580,1	A9-1
986	GT5-13		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenoxi-acetamida	C	2,57	526,1	A9-1
987	GT5-14		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-fenil-urea	B	3,83	525,6	A9-1

[Tabla 23]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
988	GT5-15		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	B	4,58	593,4	A9-1
989	GT5-16		3-Bencil-1-[8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	B	3,81	539,4	A9-1
990	GT5-17		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida	B	4,15	578,3	A9-1
991	GT5-18		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-N-metil-2-fenoxi-acetamida	C	2,62	540,4	A9-1
992	GT5-19		3-(4-ferc-Butil-fenil)-1-[8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	F	2,45	581,6	A9-1
993	GT5-20		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea	B	3,77	555,4	A9-1
994	GT5-21		Fenil éster del ácido [8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbámico	A	1,89	512,2	A9-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 24 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, que tiene el Compuesto T22-1 como material de partida, se preparó ácido 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-11-oxo-benzo [b]carbazol-3-carboxílico de acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto B2-28.

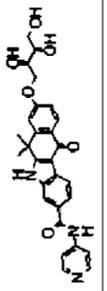
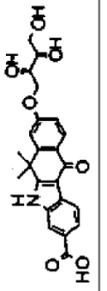
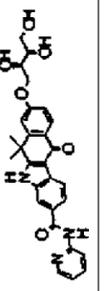
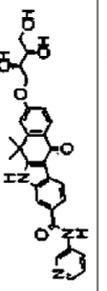
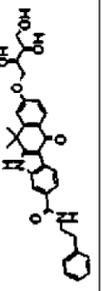
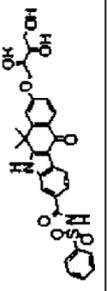
5

El ácido carboxílico resultante se sometió a condensación por deshidratación con la amina y el alcohol correspondiente de acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto A9-10. Posteriormente, la desprotección se realizó de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto T22-1-1 y Compuesto T22-1-2 para obtener los compuestos descritos en la Tabla.

10

[Tabla 24]

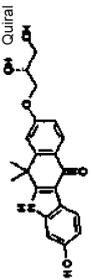
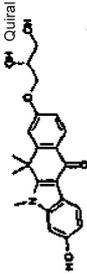
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
995	GT6-1		Fenilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	A	1,79	501,0	A9-10
996	GT6-2		Dimetilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,33	453,0	A9-10
997	GT6-3		2-Hidroxietil éster 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	A	1,40	470,0	A9-10
998	GT6-4		Butilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,55	481,0	A9-10
999	GT6-5		(2-Metoxietil)-amida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,30	483,0	A9-10
1000	GT6-6		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico acid metilamida	D	1,24	439,0	A9-10
1001	GT6-7		Benilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,58	515,0	A9-10
1002	GT6-8		Amida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,18	425,0	A9-10

1003	GT6-9		Piridin-4-ilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,40	502,0	A9-10
1004	GT6-10		Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,01	426,0	B2-28
1005	GT6-11		Piridin-2-ilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,52	502,0	A9-10
1006	GT6-12		Piridin-3-ilamida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,34	502,0	A9-10
1007	GT6-13		Fenetil-amida del ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,67	529,0	A9-10
1008	GT6-14		N-[6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida	D	1,23	565,0	A9-10

A los compuestos descritos en la siguiente Tabla 25, un grupo hidroxilo se introdujo a partir del Compuesto T17-3 de acuerdo con el método descrito en JACS 2006, Vol. 128, page 10964. Posteriormente, desprotección se realizó de acuerdo con el método usado para el Compuesto A7-14-2 y Compuesto T22-2 para obtener los compuestos mostrados a continuación.

5

[Tabla 25]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1009	GT7-1		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,59	368,4
1010	GT7-2		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	1,90	382,4

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 26 se prepararon por alquilación de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A7-1 a partir del Compuesto GT7-1 o del Compuesto GT7-2, o por carbamación de acuerdo con el método usado para la preparación de A9-1.

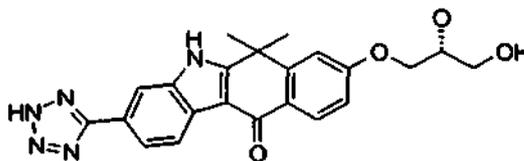
[Tabla 26]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1011	GT8-1		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-etoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,43	410,5	A7-1
1012	GT8-2		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-etoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,30	396,5	A7-1
1013	GT8-3		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-3-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	1,72	438,5	A7-1
1014	GT8-4		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il éster del ácido fenil-carbámico	B	4,23	487,0	A9-1

[Ejemplo 1015] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT9-1

5 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



10 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,048 mmol), cloruro de amonio (1,28 mg, 0,024 mmol) y NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) se disolvieron en DMF, y la mezcla se agitó a 120 °C durante 14 h. Se añadió adicionalmente NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) a la mezcla, que después se agitó a 120 °C durante 30 h. La solución de reacción se añadió con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El sólido resultante obtenido después de la concentración se lavó con hexano:acetato de etilo = 1:1 para
15 obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona en forma de un sólido de color blanco.

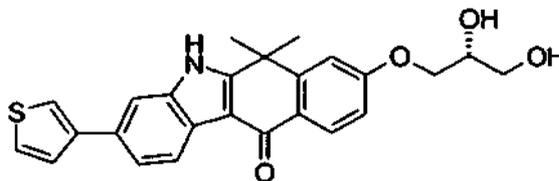
El producto se suspendió en MeOH (1,0 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y después se agitó a 60 °C durante 1 h y 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a
20 presión reducida, y el sólido resultante se lavó con DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (13,4 mg, 66,3 %).

CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

25 [Ejemplo 1016] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT9-2

30 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiofen-3-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



35 Se disolvieron 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (20,0 mg, 0,043 mmol), ácido tiofeno-3-borónico (10,9 mg, 0,085 mmol), K_3PO_4 (40 mg) y Pd (PPh_3)₄ (9,9 mg, 0,0086 mmol) en DMA (0,8 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a 140 °C durante 10 min en irradiación con microondas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-3-tifen-3-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona.

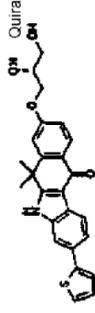
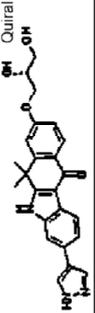
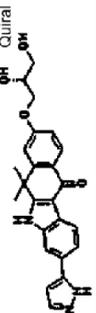
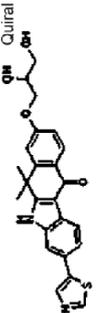
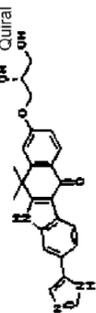
40 Este producto se suspendió en MeOH (1,0 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N y después se agitó a 60 °C durante 1 h y 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12,6 mg, 67,1 %).

CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

45 Usando la combinación del Compuesto T18-1 y el ácido borónico correspondiente o la combinación de (S)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-benzo[b]carbazol-11(6H)-ona y el bromuro correspondiente, la reacción se realizó de la misma manera como el Compuesto GT9-2 para obtener los compuestos de la siguiente Tabla 27.

50

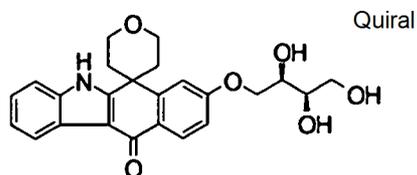
[Tabla 27]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1017	GT9-3		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiofen-2-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,59	434,0
1018	GT9-4		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,04	418,0
1019	GT8-5		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,51	418,0
1020	GT9-6		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-5-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,97	435,0
1021	GT9-7		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(3H-imidazol-4-il)-6,6-dimetil-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	2,91	418,0

[Ejemplo 1022] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT10-1

5 8-((2R,3R)-2,3,4-Trihidroxibutoxi)-2',3',5',6'-tetrahidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



10 La preparación se realizó de la misma manera como el Compuesto N6-1-2.

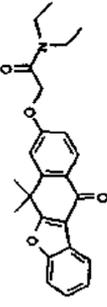
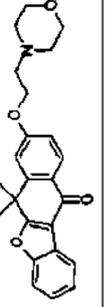
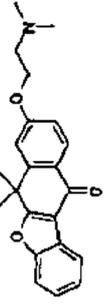
CLEM: m/z 434 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,56 min (condición de análisis A)

15 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 28- se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, usando el método para la preparación del Compuesto Z10, Z11, Z12 y Z13, se preparó 8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona a partir del Compuesto A2 y bromofenol. Al compuesto resultante, se le introdujo una cadena secundaria o un equivalente sintético del mismo de acuerdo con una reacción de Mitsunobu que se usó para la preparación del Compuesto A7-1 o el método que se usó para el A7-17, etc. Después de
20 eso, si fuese necesario, se realizó la modificación del grupo funcional, tal como desprotección, etc. para preparar los compuestos enumerados a continuación.

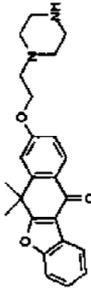
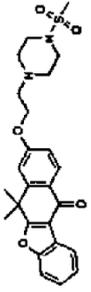
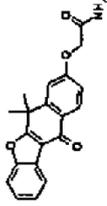
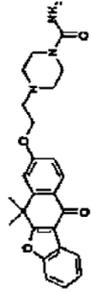
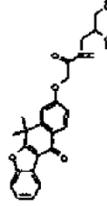
[Tabla 28]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1023	GT11-1		Ácido (R)-5-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-4-hidroxi-pentanoico	H	5,37	395,0
1024	GT11-2		(R)-5-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi(metil)-pirrolidin-2-ona	H	5,50	376,0
1025	GT11-3		8-(3-Hidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,97	337,0
1026	GT11-4		8-(3-Etil-3-hidroxi-pentiloxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	9,29	393,0
1027	GT11-5		Ácido (6,6-imetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acético	H	5,65	336,0
1028	GT11-6		Ácido 4-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-butírico	H	6,15	365,0
1029	GT11-7		Ácido 5-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-pentanoico	H	6,44	379,0
1030	GT11-8		Ácido 6-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-hexanoico	H	6,77	393,0

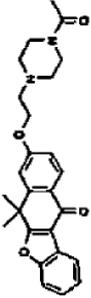
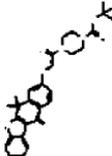
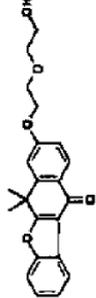
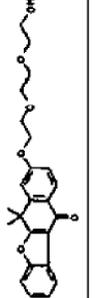
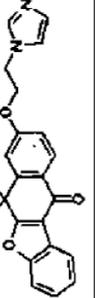
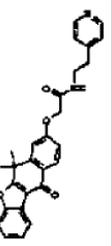
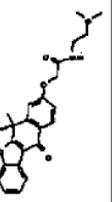
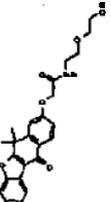
1031	GT11-9		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)- N,N-dietil-acetamida	H	6,39	392,0
1032	GT11-10		6,6-Dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoksi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11- ona	H	4,45	392,0
1033	GT11-11		8-(2-Dimetilamino-etoksi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11- ona	H	4,59	350,0

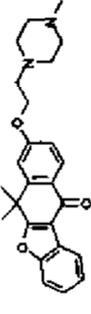
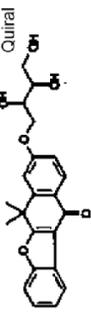
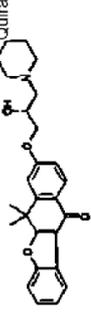
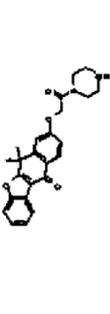
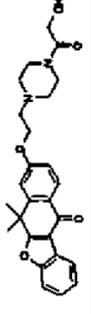
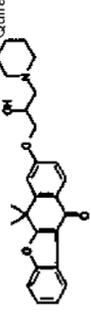
[Tabla 29]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1034	GT11-12		8-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,40	353,0
1035	GT11-13		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,07	353,0
1036	GT11-14		6,6-Dimetil-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	375,9
1037	GT11-15		6,6-Dimetil-8-(2-piperidin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,15	389,9
1038	GT11-16		8-(3-Dimetilamino-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,30	364,2
1039	GT11-17		8-(2-Azepan-1-il-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,35	404,3
1040	GT11-18		Éster metílico del ácido (6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetico	D	2,38	351,0
1041	GT11-19		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida	D	2,03	450,0

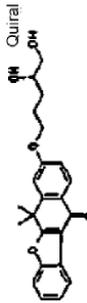
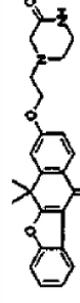
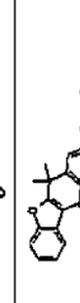
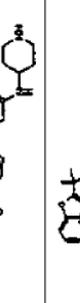
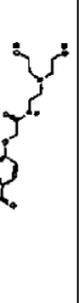
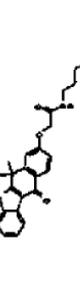
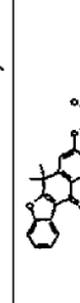
1042	GT11-20		6,6-Dimetil-8-(2-piperazin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,81	391,2
1043	GT11-21		8-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	469,1
1044	GT11-22		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,95	336,0
1045	GT11-23		Amida del ácido 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-piperazin-1-carboxilico	F	2,04	434,0
1046	GT11-24		N-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,82	410,0

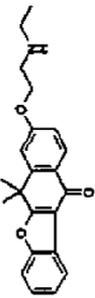
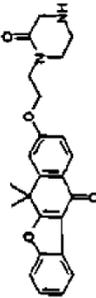
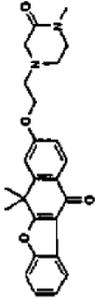
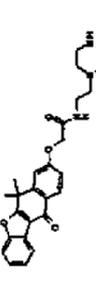
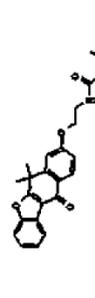
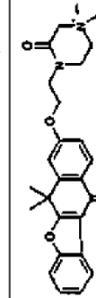
[Tabla 30]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1047	GT11-25		8-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,10	433,1
1048	GT11-26		tert-Butil éster del ácido 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico	D	2,53	505,0
1049	GT11-27		8-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,62	367,0
1050	GT11-28		8-[2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,64	411,0
1051	GT11-29		8-(2-Imidazol-il-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,06	373,1
1052	GT11-30		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida	D	2,10	441,0
1053	GT11-31		N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,01	407,0
1054	GT11-32		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida	D	1,88	424,0

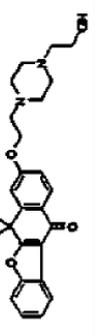
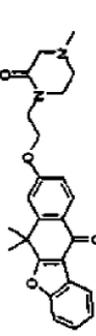
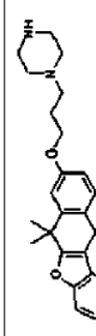
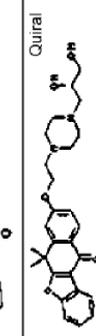
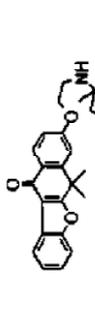
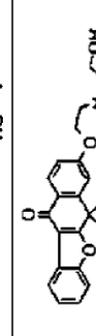
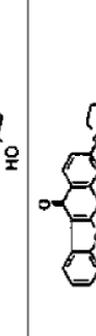
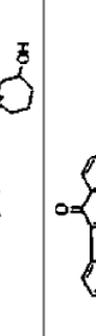
1055	GT11-33		6,6-Dimetil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxij]-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,99	405,2
1056	GT11-34		6,6-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	383,0
1057	GT11-35		8-((R)-2-Hidroxi-3-piperidin-1-il-propoksi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,25	420,0
1058	GT11-36		6,6-Dimetil-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,92	405,0
1059	GT11-37		8-[2-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etoxij]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,06	449,1
1060	GT11-38		8-((S)-2-Hidroxi-3-piperidin-1-il-propoksi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,24	420,0

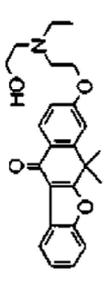
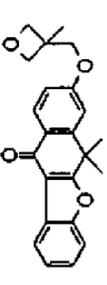
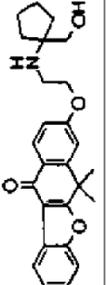
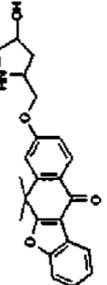
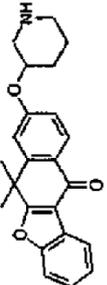
[Tabla 31]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1061	GT11-39		8-[2-((R)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,18	396,0
1062	GT11-40		8-((S)-4,5-Dihidroxi-pentiloxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-c]furan-11-ona	F	2,56	381,0
1063	GT11-41		4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-piperazin-2-ona	F	2,06	405,0
1064	GT11-42		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-piperidin-4-il-acetamida	D	1,92	419,0
1065	GT11-43		N-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,83	467,0
1066	GT11-44		N-(3-Dimetilamino-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,08	422,0
1067	GT11-45		N-(2-Dietilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,10	436,0
1068	GT11-46		6,6-Dimetil-8-(piridin-2-iloxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	6,35	357,0

1069	GT11-47		8-(2-Etilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,15	350,0
1070	GT11-48		1-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-piperazin-2-ona	H	4,42	405,0
1071	GT11-49		4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-1-metil-piperazin-2-ona	H	4,33	419,0
1072	GT11-50		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida	A	3,99	448,0
1073	GT11-51		2-Dimetilamino-N-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-acetamida	D	2,13	408,0
1074	GT11-52		Cloruro de 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-1,1-dimetil-3-oxo-piperazin-1-io	H	4,47	433,0

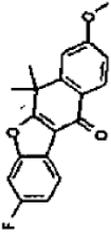
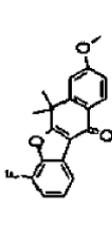
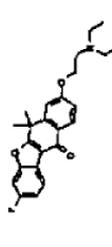
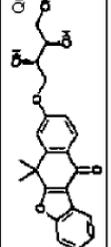
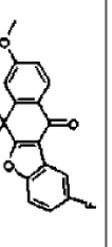
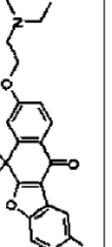
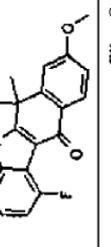
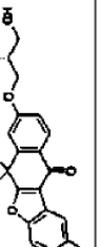
[Tabla 32]

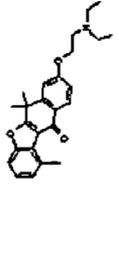
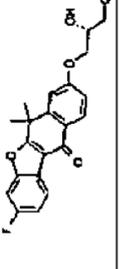
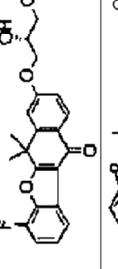
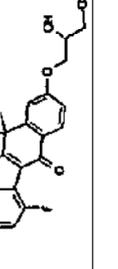
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1075	GT11-53		8-[2-[4-(2-(1-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,75	435,0
1076	GT11-54		1-[2-(6,6-Dimetil-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-4-metil-piperazin-2-ona	B	4,09	419,0
1077	GT11-55		6,6-Dimetil-8-(3-piperazin-1-il-propoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,75	405,0
1078	GT11-56		8-[2-[4-(S)-2,3-Dihidroxi-propil]-piperazin-1-il]-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,72	465,0
1079	GT11-57		8-[2-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,57	394,0
1080	GT11-58		8-[2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi]-6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,77	410,0
1081	GT11-59		8-[2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,88	406,0
1082	GT11-60		8-[2-(2-Hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,82	406,0

1083	GT11-61		8-[2-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,85	394,0
1084	GT11-62		6,6-Dimetil-8-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	363,0
1085	GT11-63		8-[2-(1-Hidroxi-metil-ciclopentilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,72	420,0
1086	GT11-64		8-(4-Hidroxi-pirrolidin-2-il-metoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	2,96	378,0
1087	GT11-65		6,6-Dimetil-8-(piperidin-3-iloxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	3,03	362,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 33 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. A partir del Compuesto A2 y de 2-bromofenol que tienen un átomo de flúor en la posición correspondiente, se preparó 8-metoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona que tiene un átomo de flúor en la posición correspondiente (Compuesto GT12-1, GT12-2, GT12-5 y GT12-7) de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12. Además, la desmetilación se realizó de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A6 para obtener 8-hidroxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona que tiene un átomo de flúor en la posición correspondiente. A partir de entonces, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu usada para la preparación del Compuesto A7-1 o el método de alquilación usado para la preparación del Compuesto A7-17, se introdujo una cadena secundaria correspondiente y, si fuese necesario, se realizó la modificación del grupo funcional, tal como desprotección, etc. para preparar los compuestos enumerados a continuación.

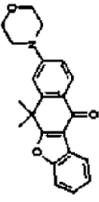
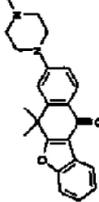
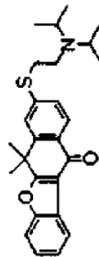
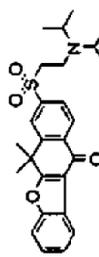
[Tabla 33]

Ejemplo n.º	Comp n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1088	GT12-1		3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	3,02	311,0
1089	GT12-2		4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	3,00	311,0
1090	GT12-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,48	396,0
1091	GT12-4		3Fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,91	401,4
1092	GT12-5		2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,01	311,0
1093	GT12-6		8-(2-Dietilamino-etoxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,09	395,0
1094	GT12-7		1-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	6,26	311,0
1095	GT12-8		8-((R)-2,3Dihidroxi-propoxi-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,22	371,0

1096	GT12-9		8-(2-Diethylamino-ethoxy)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,20	396,0
1097	GT12-10		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,82	371,0
1098	GT12-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,80	371,0
1099	GT12-12		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,85	371,0

5 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 34 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Se transformó 8-hidroxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona en éster del ácido triflorometanosulfónico de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto B1. Posteriormente, llevando a cabo el método usado para la preparación del Compuesto B2-1 o el Compuesto B2-18, se prepararon el Compuesto GT13-1, el Compuesto GT13-2 y el Compuesto GT13-3. Se oxidó el Compuesto GT13-3 de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto B3-8 para preparar el Compuesto 13-4.

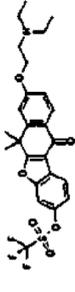
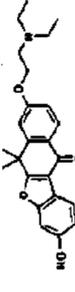
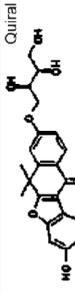
[Tabla 34]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1100	GT13-1		6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	304	348,2	B1. B2-1
1101	GT13-2		6,6-Dimetil-8(4-metil-piperazin-1-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,13	361,3	B1. B2-1
1102	GT13-3		8-(2-Diisopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,45	422,0	B1,82-18
1103	GT13-4		8-(2-Diisopropilamino-etanosulfonil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,23	454,0	B3-6

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 35 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, se introdujo una cadena secundaria al Compuesto Z13 para preparar el Compuesto GT13-5 de acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto A7-17. Además, se hidrolizó el Compuesto GT13-5 o el éster del ácido triflorometanosulfónico del Compuesto Z14 para preparar el Compuesto GT13-6 y el Compuesto GT13-7 de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto T20.

5

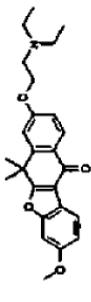
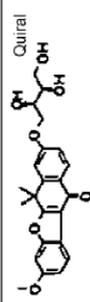
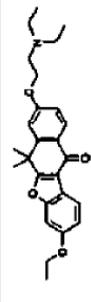
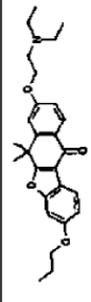
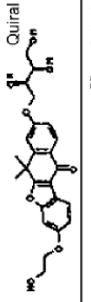
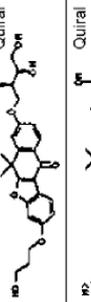
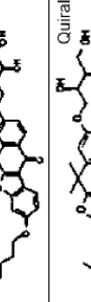
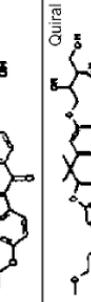
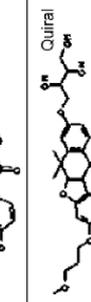
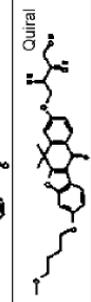
[Tabla 35]

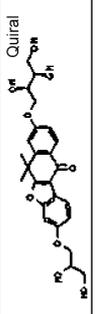
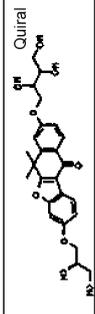
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1104	GT13-5		8-(2-Diethylamino-ethoxy)-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico	H	5,37	526,0	A7-17
1105	GT13-6		8-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	3,40	394,0	T20
1106	GT13-7		3-Hidroxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,87	399,0	T20

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 36 se prepararon sometiendo al Compuesto GT13-6 o al GT13-7 a la reacción de Mitsunobu que se usó para la preparación del Compuesto A7-1 para introducir una cadena secundaria correspondiente o un equivalente sintético. Después de eso, llevando a cabo la desprotección, si fuese necesario, se prepararon los compuestos listados a continuación.

5

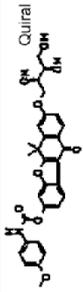
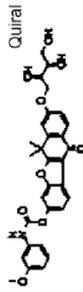
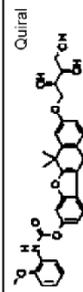
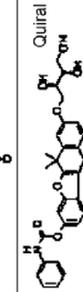
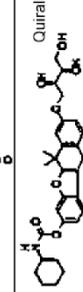
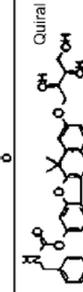
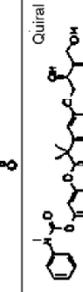
[Tabla 36]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1107	GT13-8		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,72	408,0	A7-1
1108	GT13-9		3-Metoxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,23	413,2	A7-1
1109	GT13-10		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-etoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,10	422,0	A7-1
1110	GT13-11		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-propoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,63	436,0	A7-1
1111	GT13-12		3-(2-Hidroxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,83	443,0	A7-1
1112	GT13-13		3-(3-Hidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,94	457,0	A7-1
1113	GT13-14		3-(4-Hidroxi-butoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,01	471,0	A7-1
1114	GT13-15		3-Isopropoxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,40	441,0	A7-1
1115	GT13-16		3-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,17	457,0	A7-1
1116	GT13-17		3-(3-Metoxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,34	471,0	A7-1
1117	GT13-18		3-(4-Metoxi-butoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,45	485,0	A7-1

1118	GT13-19		3-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]naffo[2,3-f]furan-11-ona	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1
1119	GT13-20		3-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]naffo[2,3-f]furan-11-ona	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1

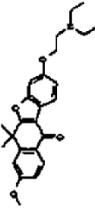
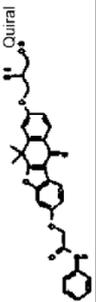
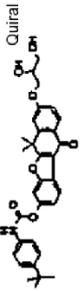
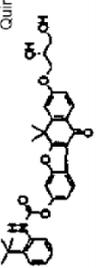
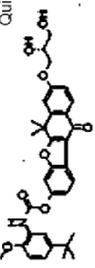
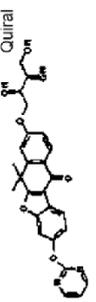
Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 37 se prepararon a partir del Compuesto GT13-7 de acuerdo con la carbamación que se usó para la preparación del Compuesto A9-1.

[Tabla 37]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1120	GT13-21		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico	B	4,34	548,2	A9-1
1121	GT13-22		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (3-metoxi-fenil)-carbámico	B	4,69	548,2	A9-1
1122	GT13-23		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (2-metoxi-fenil)-carbámico	B	4,99	548,3	A9-1
1123	GT13-24		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido fenil-carbámico	B	4,67	518,2	A9-1
1124	GT13-25		6,6-Trihidroxi-butoxi-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido ciclohexil-carbámico	B	4,94	524,2	A9-1
1125	GT13-26		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido bencil-carbámico	A	2,09	532,3	A9-1
1126 26	GT13-27		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido metil-fenil-carbámico	B	4,88	532,3	A9-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 38 se prepararon a partir de los intermedios correspondientes por alquilación y carbamación basándose en el método descrito en la Tabla.

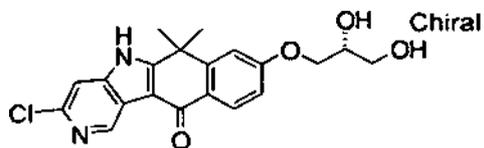
[Tabla 38]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1127	GT13-28		3-(2-Dietilamino-etoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,65	408,0	A7-17
1128	GT13-29		2-[β-(R)-2,3-Dihidroxi-propoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iloxi]-N-fenil-acetamida	B	4,70	502,0	A7-17 A8-1 T13-3
1129	GT13-30		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (4-ferc-butil-fenil)-carbámico	B	6,19	544,3	A9-1
1130	GT13-31		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (2-ferc-butilfenil)-carbámico	B	5,74	544,3	A9-1
1131	GT13-32		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido (5-ferc-butil-2-metoxi-fenil)-carbámico	B	6,52	574,3	A9-1
1132	GT13-33		6,6-Dimetil-3-(pirimidin-2-iloxi)-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,14	477,0	A7-17

[Ejemplo 1133] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT14-1

5 3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzof[1]pirido[4,3-b]indol-11-ona



10 El Compuesto BZ2-2 se desmetiló de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A6, y posteriormente se introdujo con un grupo sustituyente y se desprotegió de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A7-14-1 y A7-14-2.

CLEM: m/z 386 [M+H]⁺

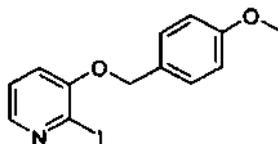
15 Tiempo de retención de HPLC: 3,02 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 1134] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-1

20

2-Yodo-3-(4-metoxi-benciloxi)-piridina



25 Se añadieron 2-yodo-piridin-3-ol (50 mg, 0,226 mmol), K₂CO₃ (62 mg, 0,452 mmol) y DMF (2 ml) con cloruro de para-metoxibencilo (46 ml, 0,339 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 45 °C. El resultante se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y los residuos resultantes obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (21 mg, 27 %).

30

CLEM: m/z 342 [M+H]⁺

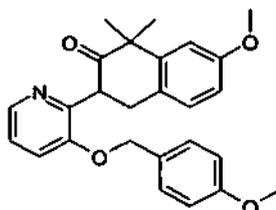
Tiempo de retención de HPLC: 3,44 min (condición de análisis Y)

35 [Ejemplo 1135] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-2

40

7-Metoxi-3-[3-(4-metoxi-benciloxi)piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



45 Se añadió tolueno (0,5 ml) a 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 36 mg), 2-yodo-3-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (Compuesto GT15-1, 50 mg), t-butoxido sódico (35,3 mg), Pd₂dba₃ (13,5 mg) y Xantphos (17 mg) y la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 2,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se sometió a filtración sobre Celite. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (27 mg, 44 %).

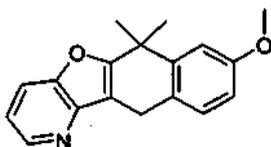
CLEM: m/z 419 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,31 min (condición de análisis Y)

5 [Ejemplo 1136] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-3

10 8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno



15 A la mezcla de 7-metoxi-3-[3-(4-metoxi-benciloxi)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-2, 21 mg) y acetato de etilo (0,8 ml), se le añadió ácido sulfúrico (0,2 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (7 mg, 50 %).

20

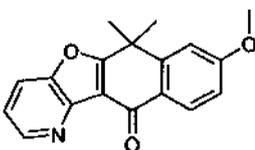
CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,71 min (condición de análisis Y)

25 [Ejemplo 1137] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-4

30 8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



35 Se disolvió 8-metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno (Compuesto GT15-3, 22 mg) en MeCN (0,26 ml) y agua (0,13 ml), se añadieron clorito sódico (14 mg) y N-hidroxiftalimida (2,6 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (16 mg, 70 %).

40

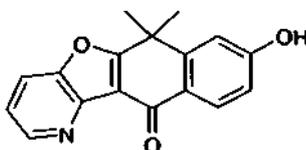
CLEM: m/z 294 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis Y)

45 [Ejemplo 1138] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-5

8-Hidroxil-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



50

La mezcla de 8-metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-4, 25 mg) y sal del ácido clorhídrico de piridina (492 mg) se agitó y se calentó a 178 °C durante una noche. La mezcla de reacción se

enfrió y se añadió agua. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (13 mg, 54 %).

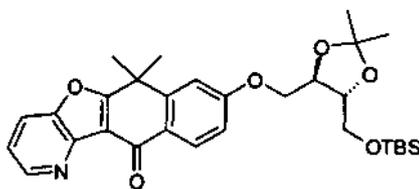
5 CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis Y)

10 [Ejemplo 1139] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-6

15 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxil]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



20 De la misma manera como el Compuesto A7-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto GT15-5 y Compuesto T22-0 (29 mg, 50 %).

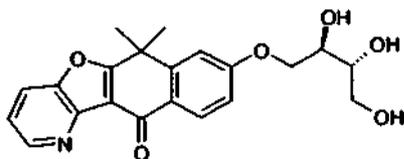
CLEM: m/z 538 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,64 min (condición de análisis Y)

25 [Ejemplo 1140] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-7

30 10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



35 A la mezcla de 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxil]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-6, 27 mg), MeOH (0,1 ml) y THF (0,3 ml), se le añadió ácido sulfúrico 0,5 N (0,1 ml), y la mezcla se agitó y se calentó de 55 a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado se extrajo con la solución mezcla de DCM y MeOH (DCM: MeOH = 10:1). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido filtrado y los residuos obtenidos después de la

40 concentración a presión reducida se combinaron y se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM/Me- OH) para obtener el compuesto del título (5,4 mg, 28 %).

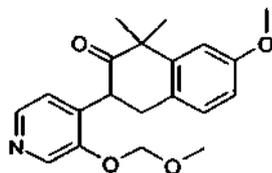
CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1141] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-8

5 7-Metoxi-3-(3-metoximatoxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



10 A 7-metoxi-1,1 -dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 924 mg), 4-yodo-3-metoximatoxi-piridina (1 g), t-butoxido sódico (906 mg), Pd₂dba₃ (173 mg) y S-Phos (185 mg), se le añadió tolueno (19 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (610 mg, 47 %).

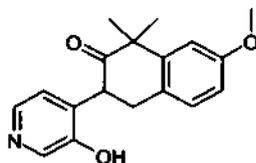
15 CLEM: m/z 342 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis Y)

20 [Ejemplo 1142] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-9

25 3-(3-Hidroxi-piridin-4-il)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



30 La mezcla de 7-metoxi-3-(3-metoximatoxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-8, 430 mg) y una solución 4 N de ácido clorhídrico en (5 ml) se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con la mezcla de DCM y MeOH (DCM:MeOH = 9:1). Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (280 mg, 75 %).

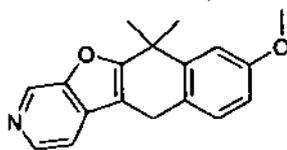
35 CLEM: m/z 298 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis Y)

40 [Ejemplo 1143] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-10

8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno



45 La mezcla de 3-(3-hidroxi-piridin-4-il)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-9, 270 mg) y ácido metanosulfónico (1 ml) se agitó y se calentó a 110 °C durante 0,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con la mezcla de DCM y MeOH (DCM:MeOH = 9:1). La fase orgánica se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el

50

compuesto del título (110 mg, 43 %).

CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

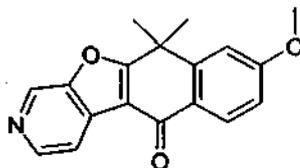
5 Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1144] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-11

10

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



15 Se disolvió 8-metoxi-10,10-dim etil-5,10-dihidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno (Compuesto GT15-10, 20 mg) en acetonitrilo (0,2 ml) y agua (0,15 ml), se añadieron clorito sódico (16 mg) y N-hidroxifalimida (2,3 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (12 mg, 57 %).

20

CLEM: m/z 294 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis Y)

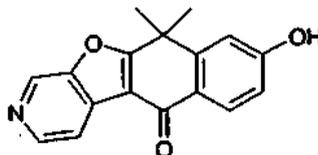
25

[Ejemplo 1145] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-12

30

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



35 Una solución en DCM (0,34 ml) de 8-metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-11, 10 mg) a -78 °C, se añadió la solución en DCM (0,17 ml) de BBr₃ 1,0 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el sólido producido de la misma se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con la solución mezcla de DCM y MeOH (DCM:MeOH = 9:1). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada. El sólido filtrado y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se combinaron para obtener el compuesto del título (9,5 mg, 99 %).

40

CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

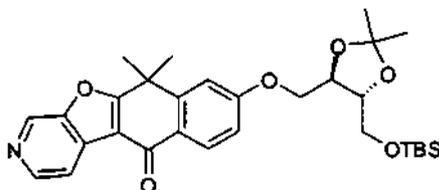
Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min (condición de análisis Y)

45

[Ejemplo 1146] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT 15-1 3

- 5 8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



- 10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-12 y Compuesto T22-0 (38 mg, 66 %).

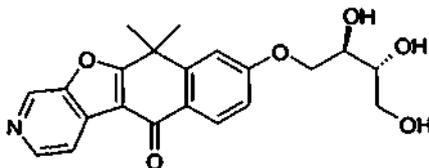
CLEM: m/z 538 [M+H]⁺

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1147] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-14

- 20 10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



- 25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT 15-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-13 (2,1 mg, 84 %).

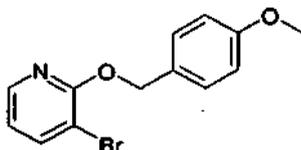
CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1148] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-15

- 35 3-Bromo-2-(4-metoxi-benciloxi)-piridina



- 40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto G15-1, el compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-piridin-2-ol (740 mg, 88 %).

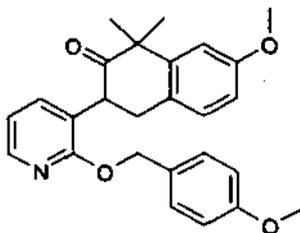
CLEM: m/z 295 [M+H]⁺

- 45 Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1149] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-16

5 7-Metoxi-3-[2-(4-metoxi-benciloxi)piridin-3-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



10 A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 845 mg), 3-bromo-2-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (Compuesto GT15-15, 1,46 g), t-butóxido sódico (597 mg), acetato de paladio (18,6 mg) y ácido tri-*tert*-butilfosfin tetrafluorobórico (21 mg), se le añadieron tolueno (10 ml) y THF (2 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 90 °C durante 2,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (140 mg, 8 %).

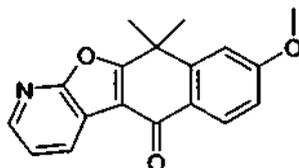
CLEM: m/z 419 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 3,50 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1150] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT 15-17

25 8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



30 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT15-3, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-16 (49 mg, 52 %).

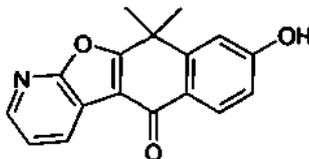
CLEM: m/z 294 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,39 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1151] (Ejemplo de referencia)

Compuesto Get15-18

40 8-Hidroxil-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT 15-5, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-17 (6,5 mg, 51 %).

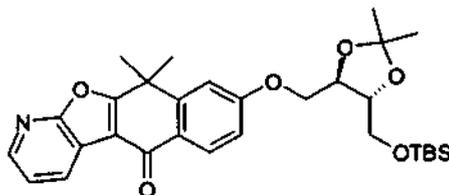
CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1152] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto GT 15-19

8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



10

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-18 y Compuesto T22-0 (4,5 mg, 11 %).

15 CLEM: m/z 538 [M+H]⁺

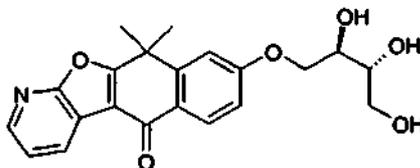
Tiempo de retención de HPLC: 3,88 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1153] (Ejemplo de referencia)

20

Compuesto GT15-20

10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-1-azabeno[b]fluoren-5-ona



25

En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT 15-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-19 (7,9 mg, 51 %).

30 CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

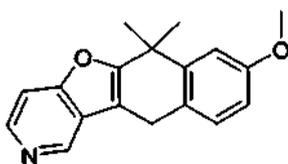
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1154] (Ejemplo de referencia)

35

Compuesto GT15-21

8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoreno



40

A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,5 g), 3-bromo-4-cloro-piridina (2 g), t-butoxido sódico (3 g), Pd₂dba₃ (476 mg), y S-Phos (512 mg), se le añadió tolueno (20 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. A partir de entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (112 mg, 4 %).

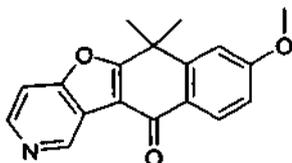
50 CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,46 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1155] (Ejemplo de referencia)

5 Compuesto GT15-22

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT15-3, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-21 (49 mg, 52 %).

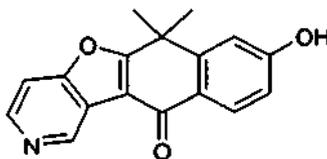
CLEM: m/z 294 [M+H]⁺

15 Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1156] (Ejemplo de referencia)

20 Compuesto GT 15-23

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT15-12, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-22 (110 mg, 77 %).

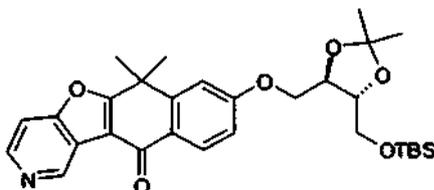
CLEM: m/z 280 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1157] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto GT 15-24

8-[(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3,1dioxolan-4-ilmetoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT 15-23 y Compuesto T22-0 (38 mg, 49 %).

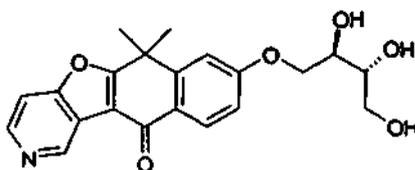
45 CLEM: m/z 538 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1158] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT15-25

5 10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-3-azabenzofluoren-5-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto GT15-7, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT15-24 (17 mg, 72 %).

CLEM: m/z 384 [M+H]⁺

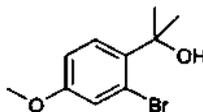
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis Y)

15

[Ejemplo 1159] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-1

20 2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-propan-2-ol



25 A la mezcla de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)-etanona (300 mg) disuelta en una solución de THF (3 ml), se le añadió MeMgBr (solución 3 M en THF, 0,52 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (220 mg, 69 %).

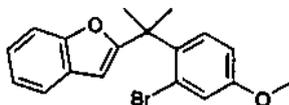
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,55 (1 H, d), 7,14 (1 H, d), 6,83 (1 H, dd), 3,79 (3 H, s), 2,72 (1 H, s), 1,73 (6 H, s)

[Ejemplo 1160] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto GT16-2

2-[1-(2-Bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano



40

La mezcla que comprendía 2-(2-bromo-4-metoxifenil)-propan-2-ol (100 mg), 2,3-benzofurano (0,19 ml) y ácido polifosfórico (1 g) se agitó y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con DCM. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM/hexano) para obtener el compuesto del título (143 mg, 51 %).

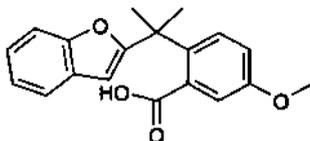
45

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,4-7,5 (1 H, m), 7,3-7,4 (2 H, m), 7,1-7,25 (3 H, m), 6,87 (1 H, dd), 6,42 (1 H, s), 3,79 (3 H, s), 1,84 (6 H, s)

[Ejemplo 1161] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-3

5 Ácido 2-(1-benzofuran-2-il-1-metil-etil)-5-metoxi-benzoico



10 A la mezcla que comprendía 2-[1-(2-bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano (140 mg) y THF (2 ml), se le añadió n-butillitio (solución 2,5 M, 0,17 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se aclaró con dióxido de carbono gaseoso durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (68 mg, 54 %).

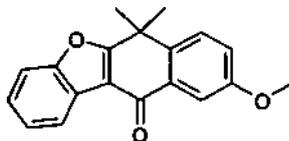
15 CLEM: m/z 311 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,92 min (condición de análisis Y)

20 [Ejemplo 1162] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-4

25 9-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



30 A la solución en DCM (1 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-1-metiletil)-5-metoxi benzoico (63 mg), se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,03 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM) para obtener el compuesto del título (50 mg, 84 %).

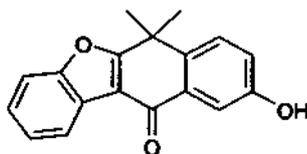
35 CLEM: m/z 293 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,49 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1163] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto GT16-5

9-Hidroxi-6,6-dimetil-6H-benz[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



45 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT16-4.

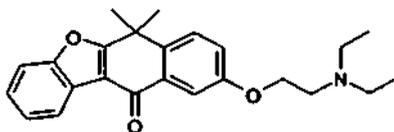
50 CLEM: m/z 279 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1164] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-6

5 9-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benz[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



10 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT16-5.

CLEM: m/z 378 [M+H]⁺

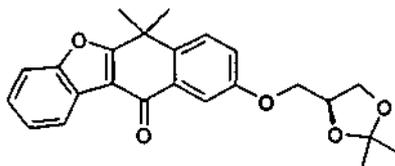
Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis Y)

15

[Ejemplo 1165] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-7

20 9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



25 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT16-5 y (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster ácido tolueno-4-sulfónico.

CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

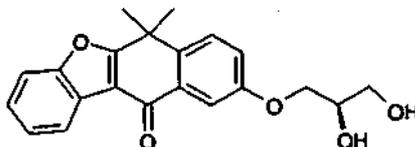
Tiempo de retención de HPLC: 3,22 min (condición de análisis Y)

30

[Ejemplo 1166] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-8

35 9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



40 En las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto GT16-7.

CLEM: m/z 353 [M+H]⁺

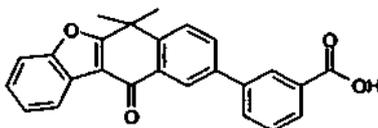
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis Y)

45

[Ejemplo 1167] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-9

5 Ácido 3-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-9-il)-benzoico



De la misma manera como el Compuesto GT9-2, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto GT16-5.

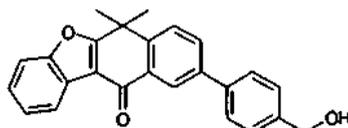
10 CLEM: m/z 383 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 7,11 min (condición de análisis H)

15 [Ejemplo 1168] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT16-10

20 9-(4-Hidroximetil-fenil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



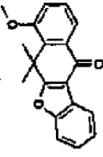
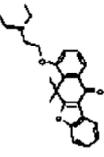
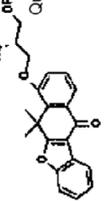
De la misma manera como el Compuesto GT9-2, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto GT16-5.

25 CLEM: m/z 369 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 6,97 min (condición de análisis H)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 39 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. Específicamente, se preparó el Compuesto GT17-1 a partir de 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H naftalen-2-ona y bromofenol siguiendo el método que se usa para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12. El Compuesto GT17-1 se desmetiló de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A6 y como resultado se preparó 7-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. El compuesto hidroxil resultante se sometió a la alquilación de acuerdo con el método usado para la preparación de A7-1, la reacción de Mitsunobu usada para la preparación del Compuesto A7-17 para introducir una cadena lateral correspondiente o un equivalente sintético de la misma. A partir de entonces, si fuese necesario, la modificación del grupo funcional se realizó para preparar el Compuesto GT17-2 y el Compuesto GT17-3.

[Tabla 39]

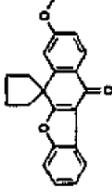
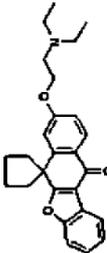
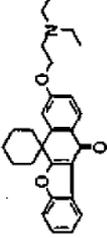
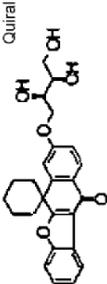
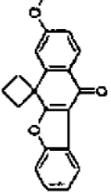
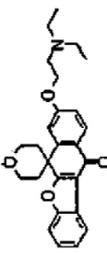
Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1169	GT17-1		7-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	13,42	293,0
1170	GT17-2		7-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	9,92	378,0
1171	GT17-3		7-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	11,68	353,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 40 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación.

Usando el método usado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12, se preparó el Compuesto GT18-1 a partir del Compuesto M1 y bromofenol. Además, de acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto A6, el Compuesto GT18-1 se desmetiló para preparar 8-hidroxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentan]-11-ona, que después se introdujo con una cadena lateral basándose en la alquilación que se usó para la preparación del Compuesto A7-1. Como resultado, se preparó el Compuesto GT18-2.

- 10 Los siguientes compuestos espiro se prepararon a partir de la 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y el dibromuro correspondiente de la misma manera que como anteriormente.

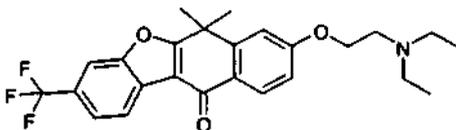
[Tabla 40]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1172	GT18-1		B-metoxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6-1'-ciclopentano]-11-ona	Y	10,00	319,0
1173	GT18-2		B-(2-dietilamino-etoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentano]-11-ona	C	2,19	404,0
1174	GT18-3		8-(2-dietilamino-etoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclohexano]-11-ona	C	3,28	418,2
1175	GT18-4	 Quiral	8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxibutoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclohexano]-11-ona	A	2,26	423,2
1176	GT18-5		8-metoxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclobutano]-11-ona	Y	9,00	305,0
1177	GT18-6		8-(2-dietilamino-etoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,4'-piran]-11-ona	B	4,05	420,3

[Ejemplo 1178] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT19-1

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-6H-benzo[B1nafto[2,3-d]furan-11-ona



10 De acuerdo con el método descrito anteriormente, la preparación se realizó usando 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H naftalen-2-ona y 2-bromo-5-trifluorofenol.

CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

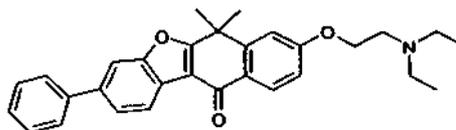
Tiempo de retención de HPLC: 3,25 min (condición de análisis C)

15

[Ejemplo 1179] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT19-2

20 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-fenil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



25 Llevando a cabo un acoplamiento Suzuki del Compuesto GT23-5 y un reactivo del ácido borónico correspondiente basándose en el método que se usa para la preparación del Compuesto GT9-2, se preparó el compuesto del título.

CLEM: m/z 454 [M+H]⁺

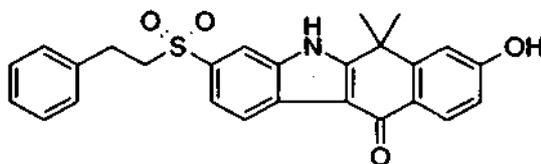
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis F)

30

[Ejemplo 1180] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT20-1

35 8-Hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanosulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



40 Se disolvieron 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (72,2 mg, 0,203 mmol), 2-feniletanotiol (0,0297 ml, 0,221 mmol), Pd₂dba₃ (9,3 mg, 0,0102 mmol), Xantphos (11,6 mg, 0,020 mmol) y diisopropilamina de etilo (0,068 ml, 0,40 mmol) en dioxano (0,6 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla para dar una suspensión, que después se filtró. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los residuos resultantes se disolvieron en THF (4 ml) y el líquido sobrenadante (2 ml) se recogió y se añadieron agua (1 ml) y OXONE (99 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (37,1 mg).

50

CLEM: m/z 446 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis F)

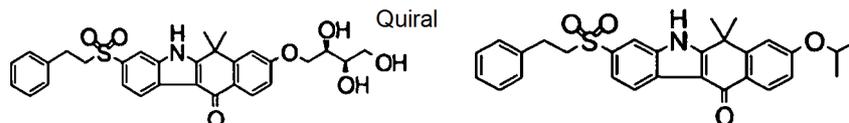
[Ejemplo 1181] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT20-2

5 6,6-Dimetil-3-(2-fenil-etanosulfonil)-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona
y

Compuesto GT20-3

10 8-Isopropoxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanosulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



15 Se disolvieron 8-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanosulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30 mg, 0,0673 mmol), [(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]metanol (22,3 mg, 0,0808 mmol) y PPh₃ (23 mg, 0,0875 mmol) en THF (0,5 ml), se añadió DIAD (0,0169 ml, 0,0808 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los residuos resultantes se disolvieron en THF (0,4 ml) y agua (0,13 ml), se añadió ácido alcanforsulfónico (28,1 mg, 0,121 mmol) y después se sometió a irradiación con microondas a 80 °C durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo al resultante. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrocabonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por cromatografía de capa fina (MeOH/DCM) para obtener el Compuesto GT20-2 (10,5 mg) y el Compuesto GT20-3 (2,4 mg).

25 Compuesto GT20-2

CLEM: m/z 550 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis F)

Compuesto GT20-3

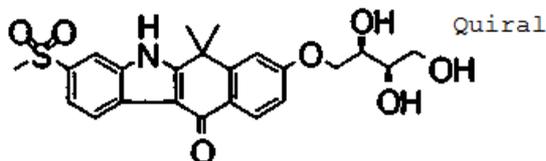
CLEM: m/z 488 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 1182] (Ejemplo de referencia)

40 Compuesto GT20-4

3-Metanosulfonil-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



45 La solución en DMA (0,6 ml) que comprendía el Compuesto GT23-2 (59,6 mg, 0,167 mmol), metanotiolato sódico (77 mg, 1,10 mmol), Pd₂dba₃ (23,7 mg, 0,0259 mmol) y Xantphos (29,7 mg, 0,0513 mmol) se sometió a irradiación con microondas a 180 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y MeOH/DCM). Los sólidos resultantes se disolvieron en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) y después se añadió OXONE (101,4 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se suspendieron y se lavó con MTBE. El sólido resultante se disolvió en

THF (0,4 ml) y se añadieron PPh₃ (37 mg, 0,141 mmol), [(4R,5R)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (39,0 mg, 0,141 mmol) y DEAD (solución 2,2 M en tolueno, 0,064 ml, 0,141 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El producto obtenido de esta manera se disolvió en THF (0,25 ml) y MeOH (0,05 ml), se añadió ácido sulfúrico 0,5 M (0,1 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se añadió con éter dietílico e hidrogenocarbonato sódico (13 mg, 0,15 mmol). La fase acuosa separada se filtró, se concentró a presión reducida, y se suspendió y se purificó con MeOH para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,4 mg, 14 %).

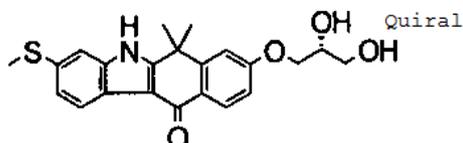
CLEM: m/z 460 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,71 min (condición de análisis F)

[Ejemplo 1183] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT20-5

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-metilsulfanil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (47,3 mg, 0,101 mmol), metanotiolato sódico (34,6 mg, 0,493 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,1 mg, 0,0413 mmol), y Xantphos (17,9 mg, 0,0309 mmol) en DMA (0,5 ml) y se sometió a irradiación con microondas a 200 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. El resultante se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por cromatografía de capa fina (acetato de etilo/DCM). El sólido resultante se disolvió en THF (0,23 ml) y MeOH (0,06 ml) y después se añadió ácido sulfúrico 0,5 M (0,12 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico (15,5 mg, 0,185 mmol). A partir de entonces, la solución se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se añadieron con éter dietílico. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,8 mg, 39 %).

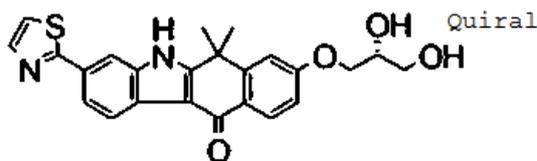
CLEM: m/z 398 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 4,46 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 1184] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT20-5

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-2-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona (47 mg, 0,10 mmol), bis(pinacolato)diboro (33 mg, 0,13 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ · DCM (8,2 mg, 0,010 mmol) y acetato potásico (294 mg, 0,3 mmol) en dioxano (0,6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. El resultante se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/DCM) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30,2 mg). El producto (11 mg) se disolvió en DMA (0,4 ml), se añadieron 2-bromotiazol (0,0038 ml,

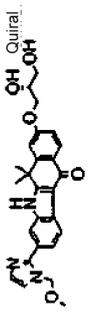
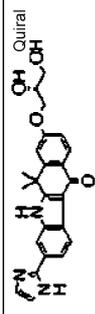
0,0428 mmol), Pd (PPh₃)₄ (5,3 mg, 0,00459 mmol), fosfato potásico (27,4 mg, 0,129 mmol) y agua (0,1 ml) y la mezcla se sometió a irradiación con microondas a 140 °C durante 7 min en atmósfera de nitrógeno. El resultante se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por cromatografía de capa fina (MeOH/DCM). El sólido resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y después se añadió HCl 1 N (3 gotas). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y los residuos obtenidos de la misma se suspendieron y se lavaron con DCM/hexano (2/1) seguido del secado para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8,7 mg).

10 CLEM: m/z 435 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis A)

15 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 41 también se sintetizaron d la misma manera.

[Tabla 41]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1185	GT20-6		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(1H-imidazol-1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazo-11-ona	B	2,63	462,0
1186	GT20-7		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazo-11-ona	B	2,45	418,5

[Ejemplo 1187] (Ejemplo de referencia)

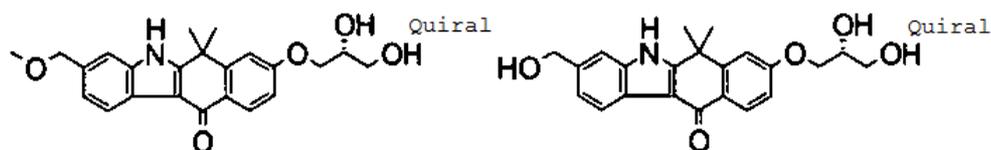
Compuesto GT20-8

5 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoximetil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona y

Compuesto GT20-9

10 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroximetil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona

10



15

20

25

30

Se disolvieron 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona (200,2 mg, 0,426 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,0848 mmol), hexacarbonilo molibdeno (115,5 mg, 0,438 mmol) y tris(o-tolil)fosfina (52,5 mg, 0,172 mmol) en THF (1,3 ml) y etanol (0,075 ml), se añadió DBU (0,195 ml) y se sometió a irradiación con microondas a 160 °C durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción resultante se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en etanol (10 ml) y THF (3 ml), se añadió KOH 2 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a 50 °C durante una noche y a 70 °C durante 2 h. La solución de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se suspendieron y se purificaron con MTBE/hexano (1/1) (155,4 mg). La solución en THF (1,5 ml) del producto (109 mg) se añadió con TEA (0,052 ml, 0,373 mmol) y cloroformiato de etilo (0,029 ml, 0,303 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Posteriormente, se añadieron etanol (1 ml) y borohidruro sódico (75,7 mg, 2,0 mmol) a la mezcla que después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM) (35,2 mg). El sólido obtenido de esta manera (9,6 mg) se disolvió en MeOH (1 ml), se añadió HCl 1 N (3 gotas) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 min. Después de la refrigeración y la concentración a presión reducida, el resultante se purificó por TLC (MeOH/DCM) para obtener el Compuesto GT20-8 (6,2 mg, sólido de color blanco) y el Compuesto GT20-9 (4,3 mg, sólido de color blanco).

Compuesto GT20-8

35

CLEM: m/z 396 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,66 min (condición de análisis A)

Compuesto GT20-9

40

CLEM: m/z 382 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,37 min (condición de análisis A)

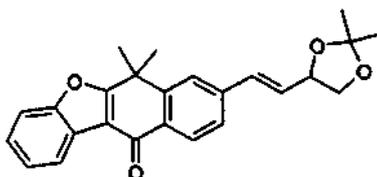
45

[Ejemplo 1188] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT21-1

50

8-[(E)-2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



55

A la solución en DMF (4 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (300 mg), 2,2-dimetil-4-vinil-[1,3]dioxolano (469 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (103 mg), se le añadió hidrocbonato sódico (184 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (130 mg, 46 %).

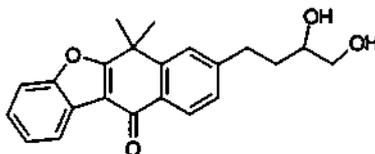
CLEM: m/z 389 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 3,28 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1189] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto GT21-2

8-(3,4-Dihidroxi-butil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



15 A la solución en MeOH (5 ml) de 8-[(E)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (125 mg), se le añadió Pd al 10 %-C (25 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por HPLC para obtener el compuesto del título (35 mg, 31 %).

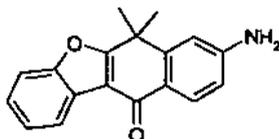
CLEM: m/z 351 [M+H]⁺

25 Tiempo de retención de HPLC: 1,79 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1190] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT21-3

30 8-Amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



35 A 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (100 mg), benzhidrilidenamina (0,05 ml), carbonato de cesio (110 mg), acetato de paladio (2 mg) y BINAP (7 mg), se le añadió THF (2 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 65 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (16 mg, 23 %).

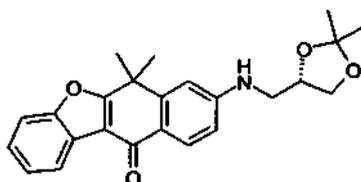
40 CLEM: m/z 278 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis Y)

45 [Ejemplo 1191] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT21-4

50 8-[(S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil)-aminol]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



La mezcla que comprendía 8-amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (50 mg), (R)-4-yodometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (104 mg), carbonato potásico (150 mg) y DMF (2 ml) se agitó y se calentó a 160 °C durante 2 días en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Al compuesto (71 mg) obtenido de la misma, se le añadieron THF (1 ml) y ácido clorhídrico conc. (8 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (34 mg, 51 %).

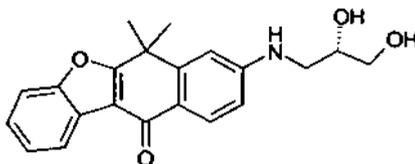
CLEM: m/z 392 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,11 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1192] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT21-5

20 8-((S)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera como el Compuesto A7-14-2, se desprotegió el Compuesto GT21-4 para obtener el compuesto del título.

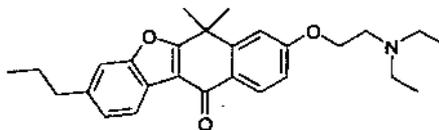
CLEM: m/z 352 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,26 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1193] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT22-1

35 8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-propil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A la mezcla de 8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidrobenzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (15 mg), que se había obtenido de la misma manera como el Compuesto A7-25, tris(1-metil-3-oxo-1-buteniloxi) hierro (III) (1 mg), NMP (0,3 ml) y THF (0,3 ml), se le añadieron n-PrMgBr (0,88 M, solución en THF, 0,291 ml) y cloruro de cinc (solución 0,5 M en THF, 0,114 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4,5 mg, 38 %).

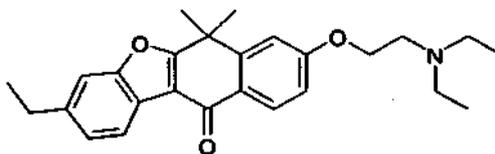
CLEM: m/z 420 [M+H]⁺

50 Tiempo de retención de HPLC: 5,77 min (condición de análisis H)

[Ejemplo 1194] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT22-2

5 8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-etil-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera como el Compuesto GT22-2, se sintetizó el compuesto del título.

10

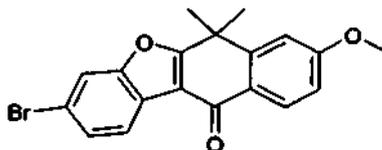
CLEM: m/z 406 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 5,12 min (condición de análisis B)

15 [Ejemplo 1195] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT23-1

20 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



25

8-Metoxi-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (10,3 mg), que se había sintetizado a partir del Compuesto Z12 en las mismas condiciones que como el método para sintetizar el Compuesto GT20-5, se mezcló con bromuro de cobre (II) (16,5 mg), MeOH (0,5 ml) y agua (0,25 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió DCM a la solución de reacción para la extracción. La fase orgánica se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (9,4 mg).

30

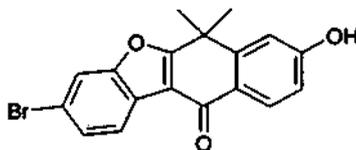
CLEM: m/z 371 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 7,55 min (condición de análisis B)

[Ejemplo 1196] (Ejemplo de referencia)

35 Compuesto GT23-2

3-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



40

De la misma manera como el Compuesto GT15-5, 3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona se desprotegió para obtener el compuesto del título.

45

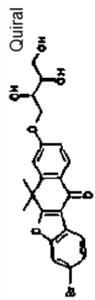
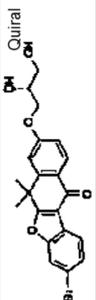
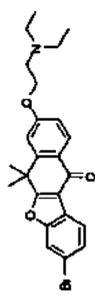
CLEM: m/z 357 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis A)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 42 se sintetizaron a partir del Compuesto GT23-2 de acuerdo con el método dado en la Tabla.

50

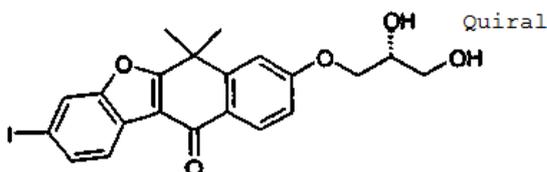
[Tabla 42]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1197	GT23-3		3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidrobutoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	2,30	461,0	T22-1-1 T22-2
1198	GT23-4		3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	5,42	431,0	A7-14-1 A7-14-2
1199	GT23-5		3-Bromo-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,37	456,0	A7-17

[Ejemplo 1200] (ejemplo de referencia)

Compuesto GT24-1

5 8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-yodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



10 A 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (15 mg, 0,032 mmol), se le añadieron CuI (6,2 mg, 0,032 mmol), NaI (9,6 mg, 0,064 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,01 ml) y la mezcla se agitó durante 48 h en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-yodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (16 mg, 97 %), que después, se desprotegió de acuerdo con el método del A-14-2 para dar el compuesto del título.

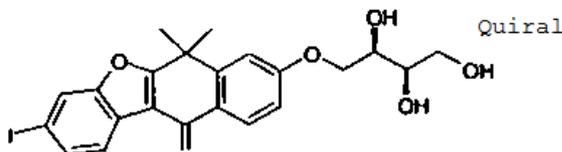
15 CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 4,26 min (condición de análisis A)

[Ejemplo 1201] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT24-2

25 3-Yodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona

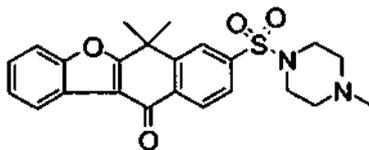


30 De la misma manera como el Compuesto GT24-1, se sintetizó 3-yodo-8-[(4R,5R)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona a partir del 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Posteriormente, de acuerdo con el mismo método como el Compuesto T22-2, se realizó la desprotección para obtener el compuesto del título.

35 [Ejemplo 1202] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT25-1

40 6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



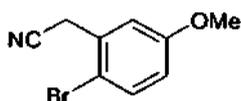
45 Usando el método para preparar el Compuesto B1, se preparó 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico a partir de 8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Este éster del ácido trifluorometanosulfónico (205 mg), (2R)-1-[(1R)-1-bis (1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno (13 mg), acetato de paladio (6 mg), 2-trimetilsilanil-etanotiol (90 ml) y carbonato potásico (85 mg) se hicieron reaccionar en DME para obtener un producto (120 mg). A la solución en alcohol bencílico (90 ml) del producto (50 mg), se le añadió una solución en DCM de N-clorosuccinimida (90 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se repartió entre 50 agua y acetato de etilo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. A la solución en DCM del sólido de color

blanco obtenido de esta manera, se le añadió N-metilpiperazina (10 ml) y la mezcla se agitó. Los residuos obtenidos después de retirar el disolvente por destilación se purificaron por TLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg).

5 [Ejemplo 1203] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT26-1

10 (2-Bromo-5-metoxi-fenil)-acetonitrilo



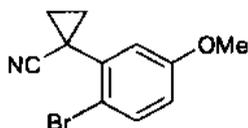
15 A la solución en THF (1000 ml) de éster metílico del ácido 2-bromo-5-metoxi-benzoico (20 g, 81,6 mmol), se le añadió la suspensión en THF (50 ml) de LAH (4,07 g, 102 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 30 min en refrigeración con hielo. La solución de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de Na₂SO₄ y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en DCM (200 ml) y se añadieron TEA (12,51 ml, 89,76 mmol) y MsCl (6,63 ml, 85,68 mmol) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó en orden con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se disolvieron en DMF (100 ml) y se añadió la solución en DMF (500 ml) de NaCN (40 g, 81,6 mmol) en refrigeración con hielo. Después de agitar durante 2 h en refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con éter, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10: 1) para obtener el compuesto del título (12,1 g, 67 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 3,82 (s, 3 H), 6,77 (d, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H)

30 [Ejemplo 1204] (Ejemplo de referencia)

1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropano carbonitrilo

Compuesto GT26-2



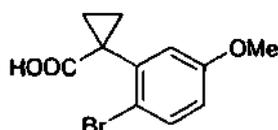
35 Se disolvió 2-bromo-5-metoxi-fenil)-acetonitrilo (12,2 g, 53,97 mmol) en tolueno (50 ml) y se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (3,55 g, 10,79 mmol), dibromoetano (7,05 ml, 80,95 mmol) y una solución acuosa al 50 % de NaOH (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11,18 g, 82 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 1,33 (t, 1 H), 1,76 (t, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 6,75-6,79 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H)

[Ejemplo 1205] (Ejemplo de referencia)

1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropano ácido carboxílico

50 Compuesto GT26-3



55 Se disolvió 1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropano carbonitrilo (3,0 g, 11,9 mmol) en etilenglicol (30 ml). Después de añadir KOH (2,1 g, 33,3 mmol) a la misma, la mezcla se agitó y se calentó a 180 °C durante 7 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió con HCl 1 N (90 ml). La mezcla de reacción se extrajo con

éter, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración a presión reducida, el compuesto del título se obtuvo (12,3 g, 72 %).

CLEM: m/z 272 [M+H]⁺

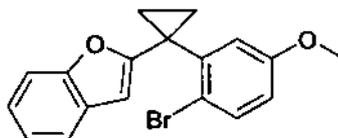
5

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1206] (Ejemplo de referencia)

10 Compuesto GT26-4

2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano



15

A la solución en DCM (6 ml) de ácido 1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxílico (0,3 g, 1,1 mmol), se le añadieron DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,23 ml, 2,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción después de la concentración a presión reducida se disolvieron en tolueno (6 ml), se añadieron bromuro de (2-hidroxibencil)trifenilfosfonio (0,605 g, 1,32 mmol) y TEA (0,46 ml, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante una noche. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (hexano : DCM) para obtener el compuesto del título (0,309 g, 81 %).

20

CLEM: m/z 343 [M+H]⁺

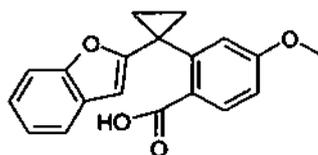
25

Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1207] (Ejemplo de referencia)

30 Compuesto GT26-5

Ácido 2-(1-benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metoxi-benzoico



35

A la solución en THF (3 ml) de 2-[1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano (0,259 g, 0,75 mmol), se le añadió n-BuLi a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. A partir de entonces, la mezcla se aclaró con dióxido de carbono gaseoso. La mezcla de reacción se añadió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH) para obtener el compuesto del título (0,163 g, 70 %).

40

CLEM: m/z 309 [M+H]⁺

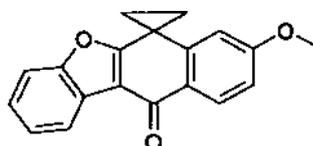
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis Y)

45

[Ejemplo 1208] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT26-6

50 8-Metoxi-11H-espiro[benzo[d1nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropano]-11-on



A la solución en DCM (10 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metoxibenzoico (1,0 g, 3,24 mmol), se le añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0,45 ml, 3,24 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, a -50 °C durante 10 min y a -30 °C durante 20 min. A partir de entonces, la mezcla se añadió con agua y se extrajo con DCM. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se lavaron con DCM y hexano para obtener el compuesto del título (0,163 g, 70 %).

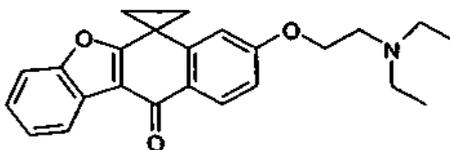
CLEM: m/z 291 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 12091 (Ejemplo de referencia)]

Compuesto GT26-7

8-(2-(Dietilamino)etoxi-11H-espiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona



De la misma manera como el Compuesto A6 y el Compuesto A7-17, el compuesto del título se obtuvo a partir de 8-metoxi-11H-espiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona.

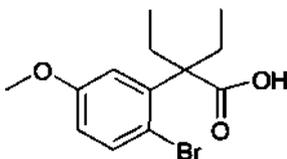
CLEM: m/z 376 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,65 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1210] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT27-1

Ácido 2-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



Se disolvió éster metílico del ácido (2-bromo-5-metoxi-fenil)-acético (3,51 g, 13,5 mmol) en DMF (4,5 ml) y se añadió NaH (2,1 g, 67,7 mmol). Posteriormente, se añadieron a la mezcla 15-corona-5 (1,38 ml, 6,8 mmol) y EtI (5,5 ml, 67,7 mmol) y se enfriaron a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Después, el resultante se disolvió en etanol (80 ml) y agua (80 ml), se añadió KOH (91 g) y se agitó a 140 °C. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Después de concentración a presión reducida, el compuesto diana se obtuvo (10,62 g, 78 %).

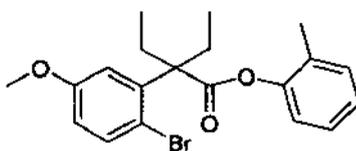
CLEM: m/z 301 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1211] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT27-2

o-tolil éster del ácido 2-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



Se disolvió el Compuesto GT27-1 (0,5 g, 1,66 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida después de la concentración a presión reducida se disolvió en tolueno (5 ml), se añadió DMAP (406 mg, 3,32 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera saturada. Los residuos obtenidos después de la concentración a presión reducida se purificaron por columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto diana (0,36 g, 86 %).

CLEM: m/z 393 [M+H]⁺

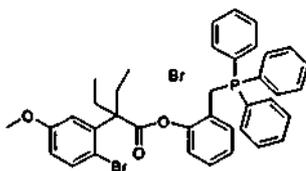
10 Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1212] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT27-3

15

Sal bromato del 2-[(trifenil-fosfanil)-metil]-fenil éster del ácido 2-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



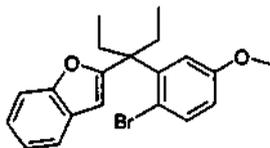
20 Se disolvió el Compuesto GT27-2 (0,118 g, 0,302 mmol) en tetracloruro de carbono (3 ml), se añadió N-bromo-succinimida (54 mg, 0,302 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano). El producto se disolvió en tolueno (3 ml), se añadió PPh₃ (77 mg, 0,302 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (130 mg, 57 %).

25

[Ejemplo 1213] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT27-4

30 2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-1-etil-propil]-benzofurano



35 A la solución en tolueno (3 ml) del Compuesto GT27-3 (0,14 g, 0,137 mmol), se le añadió una solución en tolueno (0,16 ml, 0,164 mmol) de LiHMDS 1 M. La mezcla se calentó y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano) para obtener el compuesto del título (28 mg, 35 %).

CLEM: m/z 373 [M+H]⁺

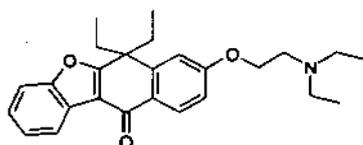
40

Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis Y)

[Ejemplo 1214] (Ejemplo de referencia)

45 Compuesto GT27-5

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dietil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



50

De la misma manera como el Compuesto A7-17, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto GT27-4.

CLEM: m/z 407 [M+H]⁺

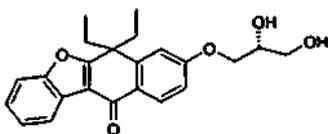
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis Y)

5 [Ejemplo 1215] (Ejemplo de referencia)

Compuesto GT27-6

10

8-((R)-2,3-Dihidroxi propoxi)-6,6-dietil-6H benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera como el Compuesto A7-14-1 y el Compuesto A7-14-2, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto GT27-4.

15

CLEM: m/z 381 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis Y)

20 Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 43 se sintetizaron de acuerdo con el método mostrado a continuación. De acuerdo con el método usado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12, se preparó 3-cloro-8-metoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona a partir del Compuesto A2 y 2-bromo-5-clorofenol. Posteriormente, se realizó la desmetilación de acuerdo con el método que se usa para la preparación del Compuesto A6, y de esta manera se obtuvo 3-cloro-8-hidroxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. A partir de entonces, de
 25 acuerdo con la reacción de Mitsunobu que se usa para la preparación del Compuesto A7-1 o el método de alquilación que se usa para la preparación de A7-17, se introdujo una cadena lateral correspondiente y, si fuese necesario, se realizó la modificación del grupo funcional, tal como desprotección, etc. para preparar los compuestos enumerados a continuación.

[Tabla 43]

Ejemplo n.º	Comp. n.º	Estructura	Nombre del Compuesto	Condición HPLC	Tiempo de retención	m/z
1216	GT28-1		3-Cloro-8-(2-diethylamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-olifuran-11-ona	F	2,52	412,0
1217	GT28-2		3-Cloro-8-(2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3- d]furan-11-ona	H	5,39	417,0
1218	GT2B-3		3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,77	387,0

Método de prueba farmacológica

1. Actividad de inhibición de la enzima ALK

5 La actividad inhibidora de ALK se midió siguiendo una actividad de la inhibición de la fosforilación por el péptido biotinilado (EGPWLEEEEEAYGWMD). Para la detección de la fosforilación del péptido biotinilado, se realizó una medición de fluorescencia de resolución temporal usando un anticuerpo antitirosina fosforilado marcado con un criptato de europio y estreptavidina conjugada con XL665, es decir, un derivado de alofococianina. A partir de la relación de inhibición en comparación con el grupo de control que no comprende un compuesto de prueba, se calculó el 50 % de concentración inhibitoria (es decir, el valor de CI_{50}).

2. Medición de la actividad de inhibición del crecimiento de células Karpas-2992

15 Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie con sulfóxido de dimetilo, se diluyeron adicionalmente con una solución salina tamponada con fosfato que está libre de cualquier de Ca^{2+} , Mg^{2+} (dilución 50x) y 10 ml de la solución resultante se dividieron en alícuotas en una placa de 96 pocillos. Se preparó la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 en medio RPMI-1640 al que se añadió suero fetal bovino al 10 % para dar una suspensión celular con la densidad celular de 10.000 células/190 ml. La suspensión celular resultante se colocó en la placa en alícuotas (190 ml por pocillo) a la que ya se había añadido el compuesto de ensayo y la placa se mantuvo en una incubadora de gas de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C. Noventa y seis horas más tarde, se añadirán 10 ml de WST-8 (fabricado por Dojindo Laboratories) a cada pocillo y posteriormente se midió la absorbancia a 450 nm. A partir de la relación de la inhibición sobre el crecimiento celular que se había obtenido de la adición de un compuesto de ensayo en comparación con el grupo de control sin adición, se calculó el 50 % de concentración inhibitoria del crecimiento (es decir, el valor de CI_{50}) del compuesto de ensayo. Los resultados se resumen en las Tablas 44-49.

25

[Tabla 44]

Ejemplos	Actividad inhibidora de ALK CI_{50} (mM)	Actividad inhibidora el crecimiento de las células Karpas-299 CI_{50} (mM)
123 (Compuesto B2-27)	0,00228	0,0138
177 (Compuesto B4-7)	0,00084	0,0105
178 (Compuesto B4-8)	0,00153	0,0214
304 (Compuesto F5-11)	0,00081	0,0061
338 (Compuesto F5-43)	0,00032	0,0086
341 (Compuesto F5-46)	0,01056	0,0289
364 (Compuesto F6-18)	0,00177	0,0231
366 (Compuesto F6-20)	0,0053	0,0093
372 (Compuesto G6)	0,03074	0,1682
380 (Compuesto H6-2)	0,00053	0,0062
429 (Compuesto J7-10-2)	0,00083	0,0303
543 (Compuesto 08-5)	0,00032	0,03
550 (Compuesto 09-7)	0,00090	0,0044
735 (Compuesto Z7)	0,09385	1,1924
516 (Compuesto N6-2)	0,003906748	0,0248
725 (Compuesto X5)	0,687683357	2,8765
882 (Compuesto AZ7-10)	0,000493765	0,005769
916 (Compuesto DZ7-1)	0,001836659	0,357381
937 (Compuesto EZ9-3)	0,006473484	0,056914
939 (Compuesto EZ9-5)	0,399865279	13,421227
1175 (Compuesto GT18-4)	0,093	2,012

[Tabla 45]

Ejemplo n.º	Compuesto	Actividad inhibidora de ALK CI_{50} (mM)
13	A7-1	0,052707597
14	A7-2	0,006159417
38	A7-20	0,026183852

ES 2 575 084 T3

39	A7-21	0,017713716
40	A7-22	0,030434111
41	A7-23	0,029469872
45	A8-2	0,008009528
47	A8-4	0,010253392
51	A8-6-3	0,097920152
52	A8-7	0,045959643
55	A8-10	0,00673264
57	A8-12	0,003594618
63	A8-18	0,016005139
65	A8-20	0,0029
67	A9-1	0,004943
70	A9-3-2	0,007649647
73	A9-6-2	0,001398207
74	A9-7	0,0034607
76	A9-9	0,017148495
78	A9-11	0,051123952
79	A9-12	0,017501168
83	A9-15-2	0,0035
84	A9-16	0,08468
90	B2-1	0,033572
100	B2-9	0,016225317
101	B2-10	0,039433518
102	B2-11	0,072607257
104	B2-13	0,001681324
109	B2-16-3	0,000980809
117	B2-23	0,005436966
118	B2-24	0,014834642
122	B2-26-2	0,007278245
124	B2-28	0,059632226
128	B3-2-2	0,003183521
130	B3-4	0,063798146
135	B3-9	0,01492317
137	B3-11	0,071084446
141	B3-14	0,011893599
142	B3-15	0,030133825
143	B3-16	0,027324427
146	B3-19	0,010369469
147	B3-20	0,026851192
149	B3-22	0,272356381
150	B3-23	0,023088404
151	B3-24	0,003610645
157	B3-27-2	0,002114607
158	B3-28	0,042375341
159	B3-29	0,006002322
165	B3-34	0,006783031
166	B3-35	0,003473067
168	B3-37	0,011859342
179	B4-9	0,002000975

ES 2 575 084 T3

187	CC4-2	0,096115639
189	C1-1	0,051102036
206	C4-9	0,005101172
210	C4-13	0,008752733
212	C4-15	0,009616778
226	D1	0,000991134
227	D2	0,003611773
228	D3-1	0,006279559
245	E4-5	0,009450575
256	E5-2	0,00133756
264	E6-2	0,006668071
265	E6-3	0,008113087
268	F1-3	0,005054399
277	F3-6-2	0,000167996
283	F4-1-1	0,001625048
286	F4-3	0,000951804
290	F4-7	0,001133931
293	F4-10	0,002098847
298	F5-5	0,002385717
300	F5-7	0,002575475
306	F5-13	0,002051837
314	F5-20	0,000996109
319	F5-25	0,000881378
322	F5-28	0,01227125
331	F5-36-2	0,001778367
334	F5-39	0,014824288

[Tabla 46]

Ejemplo n.º	Compuesto	Actividad inhibidora de ALK CI ₅₀ (mM)
340	F5-45	0,000579745
346	F5-51	0,002610782
350	F6-4	0,00715425
353	F6-7	0,020276801
355	F6-9	0,001092627
358	F6-12	0,015047658
359	F6-13	0,000399685
389	H9-3	0,002622129
403	I6-4	0,000391036
407	I7-1	0,001863642
421	J7-3	0,015290853
422	J7-4	0,004631153
423	J7-5	0,012009506
424	J7-6	0,001570404
426	J7-8	0,001170682
431	J7-11-2	0,01172814
435	J7-15	0,02319
437	J7-17	0,007091939
438	J8-1	0,012517614
443	J8-6	0,00396

ES 2 575 084 T3

455	JJ5	0,862941682
458	JJ7- 2	0,028993627
461	JJ9-1	0,004337558
465	JJ10-1	0,492725332
472	K6	0,029284532
486	K10-5	0,000589765
501	L10-2	0,00160
508	M6-2	0,006136762
517	N6-3	0,03272871
519	N6-5	0,026853329
531	O5-4	0,00431
546	O9-3	0,00086
571	Q8	0,005719259
579	R8-2	0,000769618
591	S4	1,664818863
599	S8-2	0,04064
601	S9-2	0,000456356
607	T2-1	0,432812267
618	T6-1	0,614075453
621	T6-4	0,341433432
628	T11	0,271479209
630	T12-2	0,15422
633	T13-3	0,16211
637	T13-7	0,16821
639	T13-9	0,16189
645	T14-5	0,41327
650	T14-10	0,18923
654	T16-1	0,01951
657	T16-4	0,07941
668	T21	0,8521
671	T22-1-1	0,151061541
678	T22-7	2,8135
679	T22-8	0,583
686	T26-2	0,08320
702	U8-6-2	0,00260
704	U8-7-2	0,00604
706	U8-8-2	0,35976
707	U8-8-3	0,84884
709	U10-1	0,55215
711	U11	0,00193
720	W4-2	0,13445
730	Y5-2	0,554738402
751	K10-10	0,0085
753	K10-12	0,0022
755	K10-14	0,0118
758	K10-17	0,1422
760	K10-19	0,0015
762	L10-3	0,0099
770	L10-11	0,0231

ES 2 575 084 T3

776	B3-42	0,0042
786	E9-4	0,0004
790	E9-8	0,0075
796	F4-11	0,0003
822	PR11-6	0,0003
823	PR11-7	0,0003
824	PR9-9	0,0142
829	PR9-13	0,0007
832	PR11-11	0,0006
846	PR9-25	0,021743738
847	PR11-14	0,001890642

[Tabla 47]

Ejemplo n.º	Compuesto	Actividad inhibidora de ALK CI ₅₀ (mM)
849	PR11-16	0,000813047
864	LB5-1	0,424843491
866	LB5-3	2,398295
875	AZ7-3	0,113911239
892	AZ7-20	0,009369855
893	AZ7-21	0,142933634
920	DZ7-5	0,326374265
938	EZ9-4	0,300760062
949	GT2-6	1,3255
956	GT2-13	0,1617
960	GT3-2	5,9473
962	GT3-4	1,0829
963	GT3-5	4,224
967	GT3-9	0,8981
970	GT3-12	1,6214
972	GT4-1	0,29
973	GT4-2	0,104
981	GT5-8	2,9743
982	GT5-9	21,3078
983	GT5-10	3,2
994	GT5-21	1,2466
995	GT6-1	12,9519
996	GT6-2	12,9704
997	GT6-3	0,575
998	GT6-4	4,3855
999	GT6-5	3,9
1000	GT6-6	5,4
1001	GT6-7	3,7
1004	GT6-10	0,9
1005	GT6-11	1,4385
1007	GT6-13	0,7526
1008	GT6-14	4,8429
1013	GT8-3	0,93
1017	GT9-3	0,3785

ES 2 575 084 T3

1019	GT9-5	0,77
1030	GT11-8	5,9346
1031	GT11-9	7,7947
1034	GT 11-12	2,076
1035	GT 11-13	1,6274
1039	GT 11-17	0,7938
1042	GT 11-20	0,5083
1043	GT 11-21	2,2822
1047	GT 11-25	1,9038
1048	GT 11-26	5,3708
1050	GT 11-28	3,2813
1051	GT 11-29	1,811
1052	GT 11-30	4,0931
1054	GT 11-32	7,0451
1059	GT 11-37	2,7739
1060	GT 11-38	1,1587
1061	GT 11-39	1,0914
1065	GT 11-43	3,7028
1066	GT 11-44	3,1203
1072	GT 11-50	3,3428
1073	GT 11-51	2,547
1074	GT 11-52	1,2588
1081	GT 11-59	1,0586
1083	GT 11-61	0,7928
1085	GT 11-63	0,9013
1086	GT 11-64	0,3127
1087	GT 11-65	0,206
1090	GT12-3	0,8541
1096	GT12-9	5,7571
1102	GT13-3	0,4209
1105	GT13-6	0,3894
1113	GT13-14	0,1571
1114	GT13-15	0,7
1117	GT13-18	2,2
1118	GT13-19	0,5
1119	GT13-20	0,42
1125	GT13-26	0,028
1126	GT13-27	3,0645
1127	GT13-28	5,6311
1128	GT13-29	17,4641
1129	GT13-30	0,51
1130	GT13-31	0,54
1164	GT16-5	0,4149
1177	GT18-6	0,7527
1185	GT20-6	1,8

[Tabla 48]

Ejemplo n.º	Compuesto	Actividad inhibidora en células de crecimiento Karpas-299 CI_{50} (mM)
15	A7-3	0,1138
17	A7-5	0,6268
19	A7-7	0,3293
21	A7-9	0,2037
22	A7-10	0,3031
25	A7-12	0,1119
46	A8-3	0,0866
56	A8-11	0,0677
58	A8-13	0,0226
60	A8-15	0,2322
61	A8-16	0,0345
62	A8-17	0,1269
64	A8-19	0,0726
66	A8-21	0,1050
68	A9-2	0,1372
72	A9-5	0,0523
93	B2-4	0,0365
138	B3-12	1,4358
154	B3-25-3	0,7298
155	B3-26	1,3613
160	B3-30	0,2282
163	B3-32	0,0652
167	B3-36	0,0390
174	B4-4	0,0812
229	D3-2	0,9700
230	D3-3	0,1320
244	E4-4	0,1090
257	E5-3	0,1895
260	E5-6	0,0527
273	F3-3	0,0162
287	F4-4	0,0071
289	F4-6	0,0291
291	F4-8	0,0221
292	F4-9	0,0650
294	F5-1	0,0091
297	F5-4	0,0018
301	F5-8	0,0297
302	F5-9	0,0043
303	F5-10	0,0135
309	F5-15-2	0,0098
310	F5-16	0,0042
315	F5-21	0,0663
316	F5-22	0,0066
323	F5-29	0,0076
325	F5-31	0,0727
326	F5-32	0,0240
335	F5-40	0,0256

ES 2 575 084 T3

336	F5-41	0,1491
339	F5-44	0,0060
348	F6-2	0,0295
351	F6-5	0,0274
352	F6-6	0,0364
357	F6-11	0,0776
359	F6-13	0,0079
420	J7-2-3	0,0295
434	J7-14	0,5567
446	J9-3	0,0532
467	JJ10-3	6,0632
488	K10-7	0,0518
518	N6-4	0,1224
562	P5	27,7670
605	T1-1	1,8669
636	T13-6	1,2901
640	T13-10	1,3775
642	T14-2	0,6324
646	T14-6	1,9418
649	T14-9	1,08
656	T16-3	2,25
672	T22-1-2	1,7820
680	T23-1	4,2526
681	T23-2	7,0799
688	T27-2	0,9970
689	U5	0,1217
695	U8-3-2	0,6773
698	U8-4-3	1,10
700	U8-5-2	0,3573
708	U9	0,4070
710	U10-2	0,94

[Tabla 49]

Ejemplo n.º	Compuesto	Actividad inhibidora en células de crecimiento Karpas-299 CI_{50} (mM)
764	L10-5	0,019
766	L10-7	0,037
767	L10-8	0,024
769	L10-10	0,159
773	B3-40	0,022
787	E9-5	0,041
792	E9-9	0,004
793	PR11-20	0,020313
794	PR11-21	0,06439
827	PR9-11	0,036
839	PR9-20	0,018772
844	PR9-23	0,020492
845	PR9-24	0,067888
850	PR11-17	0,005766
852	PR11-19	0,034632

ES 2 575 084 T3

865	LB5-2	1,287666
878	AZ7-6	1,126471
896	AZ7-24	0,054
935	EZ9-1	16,635
941	W4-4	0,116
976	GT5-3	1,868
979	GT5-6	8,231
980	GT5-7	17,135
984	GT5-11	1,957
985	GT5-12	19,989
986	GT5-13	1,332
987	GT5-14	3,787
990	GT5-17	2,359
991	GT5-18	4,255
993	GT5-20	6,081
1020	GT9-6	2,655
1115	GT13-16	7,875
1123	GT13-24	3,951
1124	GT13-25	5,511
1131	GT13-32	2,501
1132	GT13-33	10,887

REIVINDICACIONES

1. 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo o una sal o un solvato del mismo.
5
2. Un medicamento que comprende como principio activo el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo.
3. Un inhibidor de ALK que comprende como principio activo el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo.
10
4. Un producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, metástasis del cáncer, depresión o trastorno de la función cognitiva, que comprende como principio activo el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo.
15
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo y un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables.