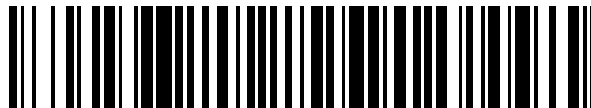


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 161**

51 Int. Cl.:

C12N 9/10 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2012 PCT/US2012/063235**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13067296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12845460 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2773754**

54 Título: **Compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos T**

30 Prioridad:

04.11.2011 US 201161555650 P

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

07.02.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**BASSIL, ANNA, K.;
BEINKE, SOREN y
PRINJHA, RABINDER, KUMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 600 161 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

Compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos T

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben EZH2/EZH1 y sus usos para tratar enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones postraduccionales de las proteínas desempeñan un papel crítico en la regulación de la transducción de señal de receptores, remodelación de cromatina y transcripción génica. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. EZH (potenciador de homólogo de zest) 1 y 2 son las subunidades catalíticas del Complejo Represor de Polycomb 2 (PRC2) y muestran actividad metiltransferasa que puede catalizar la metilación de aminoácidos de lisina (Margueron R, Reinberg D: The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. Nature. 20 Ene 2011; 469 (7330): 343-9).

15 EZH1 y EZH2 desempeñan un papel crítico en el silenciamiento a largo plazo epigenético de la expresión génica por di- o trimetilación de lisina 27 de histona H3 (H3K27me2/3). La histona H3 es una de las cinco proteínas de histona principales implicadas en la estructura de cromatina en células eucariotas. La cromatina es la combinación compleja de ADN y proteína que compone los cromosomas. Se encuentra dentro de los núcleos de células eucariotas y se divide entre heterocromatina (condensada) y eucromatina (extendida). Los componentes básicos de la cromatina son nucleosomas, cada uno de los cuales está compuesto por 146 pares de bases de ADN enrollado alrededor de un octámero de histona que consiste en 2 copias de cada uno de H2A, H2B, H3 y H4. Las funciones de la cromatina son empaquetar ADN en un volumen más pequeño para que quepa en la célula, reforzar el ADN para permitir la mitosis y meiosis, y actuar como un mecanismo para controlar la expresión génica y la replicación de ADN. La estructura de cromatina se controla por una serie de modificaciones postraduccionales en proteínas de histonas, notablemente histonas H3 y H4, y más habitualmente dentro de las "colas de histona" que se extienden más allá de la estructura de nucleosoma principal. La unión de enzimas y proteínas adaptadoras para modificación postraduccionales en colas de histonas regula la dinámica de cromatina y la expresión génica. Se cree que H3K27me3 silencia la expresión génica reclutando histona desacetilasas a los nucleosomas modificados y detiene el elongamiento transcripcional por polimerasa II. Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de EZH1 y EZH2 puede dar como resultado una pérdida de H3K27me3 y regulación positiva de genes diana.

20 Además de su función nuclear en la modificación de histona H3 EZH2 se ha implicado en la regulación de transducción de señales que conduce a la polimerización de actina en el citoplasma de células (Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, Marqueron R, Viale A, Reinberg D, Wülfing C, Tarakhovsky A: Polycomb group protein = ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. Cell. 6 may 2005; 121(3): 425-36). La reorganización del citoesqueleto de actina contribuye de forma crítica a respuestas de linfocitos T facilitando la interacción de linfocitos T con células presentadoras de antígenos o células diana. Además, la remodelación de actina desempeña un papel importante en la migración y movilidad de linfocitos T durante su reclutamiento a los sitios de inflamación. Se ha descubierto que una fracción de proteína EZH2 se localiza en el citoplasma de linfocitos T e interacciona con la GTPasa pequeña VAV1, que está implicada en la remodelación de actina. La eliminación genética de EZH2 dio como resultado polimerización alterada de actina en linfocitos T estimulados por TCR o en la interfase de células presentadoras de antígenos de linfocitos T. Además, la polimerización de actina inducida por sobreexpresión de EZH2 dependía de la actividad metiltransferasa de EZH2. La proliferación de linfocitos T en respuesta a TCR también se vio alterada en ausencia de EZH2. Por lo tanto, la inhibición de EZH1 y/o EZH2 puede suprimir la activación de linfocitos T.

25 Los linfocitos T maduros responden a antígenos peptídicos ajenos en presencia de coestimulación apropiada por células presentadoras de antígenos. Tienen la capacidad de diferenciar entre propios y no propios como consecuencia de la selección de un repertorio de TCR específico para antígenos ajenos en el timo, inducción de tolerancia de clones de linfocitos T autorreactivos en la periferia, y control de la activación de linfocitos T por autoantígeno por linfocitos T reguladores. Los linfocitos T proporcionan protección contra diferentes clases de patógenos mediando en distintos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas como consecuencia de la expresión de distintos conjuntos de citocinas y otros productos solubles y unidos a células. Además, actúan como amplificadores de principios e inductores de las respuestas inflamatorias y efectoras apropiadas en células del sistema inmunitario innato y células no inmunitarias. Aunque dichas respuestas inmunitarias concertadas pueden proporcionar protección potente contra patógenos también pueden dar como resultado inflamación asociada con respuestas inmunitarias no deseadas contra antígenos propios y ambientales y microorganismos comensales así como daño colateral al huésped como un efecto secundario de respuestas inmunitarias contra patógenos. Los linfocitos T CD8 pueden lisar células que portan patógenos intracelulares pero también pueden contribuir al daño tisular y secretar citocinas proinflamatorias, por ejemplo, TNF e IFN γ . Los linfocitos T CD4 pueden tener diversas funciones en inflamación dependiendo de sus perfiles de expresión de citocinas específicos. Los linfocitos Th1 CD4⁺ son importantes para la eliminación de patógenos intracelulares pero también desempeñan un papel crítico en la inflamación mediante la expresión de TNF e IFN γ . También se ha mostrado que los linfocitos Th17 CD4⁺ que

expresan IL-17, que median en la neutrofilia y remodelación y reparación tisular, están implicados en muchas condiciones inflamatorias. Los linfocitos Th2 CD4⁺ están implicados en respuestas alérgicas expresando IL-13, IL-5 e IL-4 que median en hiperreactividad de las vías respiratorias, reclutamiento de eosinófilos y producción de IgE. Por lo tanto, la activación de linfocitos T se considera central para muchas enfermedades inmunitarias inflamatorias. En consecuencia, los compuestos que inhiben la actividad de EZH1 y/o EZH2 y suprimen la activación de linfocitos T serían útiles para el tratamiento de enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T.

Se han presentado inhibidores de EZH1/EZH2 que son útiles en el tratamiento del cáncer en las solicitudes de PCT PCT/US2011/035336, PCT/US2011/035340 y PCT/US2011/035344.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhibe EZH2 y/o EZH1 para uso en el tratamiento de enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T o enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T.

En un aspecto adicional la invención se refiere al uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhibe EZH2 y/o EZH1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T o enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la proliferación de linfocitos T CD4⁺ inducida por receptor de linfocitos T. El índice de división se calculó por fluorescencia de CFSE 6 días después de la estimulación con αCD3 10 µg/ml + αCD28 2 µg/ml. Los datos se presentan como media ± error típico de la media, n = 4.

Figura 2: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la producción de citocinas efectoras inducida por receptor de linfocitos T en linfocitos T CD4⁺. La producción de citocinas se midió 72 h después de la estimulación con αCD3 10 µg/ml + αCD28 2 µg/ml. Los datos se presentan como la media ± error típico de la media, n = 4.

Figura 3: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la producción de IL-2 inducida por receptores de linfocitos T en linfocitos T CD4⁺. La producción de IL-2 se midió 18 h después de la estimulación con αCD3 10 µg/ml + αCD28 2 µg/ml. Los datos se presentan como la media ± el error típico de la media, n = 4.

Tabla 1: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la producción de citocinas efectoras inducida por receptores de linfocitos T en linfocitos T CD4⁺. La producción de citocinas se midió 72 h después de la estimulación con αCD3 10 µg/ml + αCD28 2 µg/ml. Los datos se presentan como pCl₅₀ ± etm; n = 4.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades inmunes inflamatorias mediadas por linfocitos T o enfermedades hipersensibles mediadas por linfocitos T, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que comprende:

6-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-N-[(4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;

- 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(3-((metilsulfonyl)metil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-aminopiridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(1H-indazol-6-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-amino-3-piridinil)-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-tienilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 55 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-acetamidopiridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 6-(6-acetamidopiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-

- indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[5-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclobutil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclobutil-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopropil-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[4-(acetilamino)fenil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 4-[4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo;
 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
 6-bromo-N-[(6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(6-bencil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;

- 1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
- 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
- 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo;
- 25 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H-piridinona);
- 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(H-piridinona);
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-yodo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-yodo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-etil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-propil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 3-((2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H-piridinona);
- 3-((2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-6-metil-4-propil-2(1H-piridinona);
- 3-((2-[6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-6-metil-4-propil-2(1H-piridinona);
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-((2-[6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-6-metil-4-propil-2(1H-piridinona);
- 55 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-3-cloro-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 6-bromo-3-cloro-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;

- 6-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-isopropil-N-((4-(metoximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3,5-difluorofenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoro-3-idrossifenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(3-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-cloro-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridazinil)-1H-indolo-4-carboxamida;

- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-fenil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[3-(aminometil)fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-formil-3-piridinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 3,6-dibromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[1,1-dimetiletil]oxil]carbonil)-4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]-L-fenilalanina;
- 25 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-2-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 55 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[6-((dimetilamino)metil)-2-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 6-(6-amino-2-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[2-amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(etilamino)-4-pirimidinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-(2-amino-4-pirimidinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-(1H-bencimidazol-5-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-

indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-cloro-3-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[2-(dimetilamino)etil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-piperidinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[(aminocarbonil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-[(metilamino)metil]-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-

- indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-metil-4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 5 N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 10 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-fluoro-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 (R)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 (S)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-(1-metoxipropan-2-il)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 15 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-1-(pentan-2-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 25 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-metil-3-[(2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino]-4-propil-2(1H)-piridinona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 30 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 35 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 40 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(sec-butil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 (R)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida; y
 (S)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 45 1-(sec-butil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 50 1-(sec-Butil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 55 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metilpropil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 60 1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 65 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;

- 6-metil-3-[(2-{3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-il}-2-oxoetil)amino]-4-propil-2(1*H*)-piridinona;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 5 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 10 4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-6-il]-L-fenilalanina;
 6-[6-(aminometil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(3-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 15 ácido 4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-6-il]benzoico;
 ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1*H*-indol-6-il]benzoico;
 ácido 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1*H*-indol-6-il]-2-piridincarboxílico;
- 20 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 25 6-metil-3-((2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piperidinil)-1*H*-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4-propil-2(1*H*)-piridinona;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-piperidinil)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 30 1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona;
 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona;
- 35 1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-Isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 40 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 45 6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-ilamino)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 50 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 55 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 60 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 65 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1*H*-indolo-4-carboxílico;
 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1*H*-indolo-4-carboxílico;

- (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico;
- (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico;
- 5 N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((4-metil-6-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(3,4-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(3,3-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(2*S*)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-[6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 6-[6-[(1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-[(2*S*,5*S*)-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 6-[6-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-3-piridinil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 6-(6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-3-piridinil)-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 55 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-Bromo-N-((6-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((6-(aminometil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 ácido 3-Metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indolo-6-carboxílico;
- ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]propanoico;
- 6-(2-Aminoetil)-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 6-[3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;

- 6-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida; ácido [4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]borónico;
- 5 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida; N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-oxetanil)-1H-indolo-4-carboxamida; N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-metil-1-piperazinil]carbonil]amino]-1H-indolo-4-carboxamida; 6-[[3-(dimetilamino)propil]tio]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida; 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida; 6-(ciclopropiletinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida; 7-Metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida; 1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida; N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida; 6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida; y 2-(2-aminoetil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínicos. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado mejora del tratamiento, curación, prevención, o alivio de una enfermedad, un trastorno o un efecto secundario, o una reducción en la
- 35 velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Se desvelan en el presente documento procedimientos de tratamiento o prevención de afecciones y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias que pueden mejorarse inhibiendo EZH1 y/o EZH2 y por lo tanto, por ejemplo, modulan el nivel de expresión de genes diana activados por metilación o reprimidos por metilación, o modulan la actividad de proteínas de señalización. Un método puede comprender administrar a un ser humano, por ejemplo un ser humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente descrito en el presente documento.

40

Por lo tanto en un aspecto se proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhibe EZH2 y/o EZH1 (es decir un inhibidor de EZH2 y/o EZH1) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T o enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T.

45

También se desvela un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inmunitarias inflamatorias mediadas por linfocitos T o enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T en un ser humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de EZH1 y/o EZH2.

La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas a traumatismo. La inflamación puede caracterizarse como el movimiento de células inflamatorias tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos a los tejidos. Esto se asocia habitualmente con función de barrera endotelial reducida y edema en los tejidos. La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del cuerpo a estímulos perjudiciales y se consigue mediante el aumento de movimiento de plasma y leucocitos de la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de acontecimientos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, que implica el sistema vascular local, el sistema inmunitario y diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, conduce a un desplazamiento progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de la inflamación y se caracteriza por destrucción y curación simultáneas del tejido del proceso inflamatorio.

50

55

Cuando se produce como parte de una respuesta inmunitaria a la infección o como una respuesta aguda al traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y es normalmente autolimitante. Sin embargo, la inflamación

60

- 5 puede ser perjudicial en diversas condiciones. Esto incluye la producción de inflamación excesiva en respuesta a agentes infecciosos, lo que puede conducir a daño orgánico significativo y muerte (por ejemplo, en la aparición de septicemia). Además, la inflamación crónica es generalmente deletérea y está en el origen de numerosas enfermedades crónicas, provocando daño grave e irreversible a los tejidos. En dichas situaciones, la respuesta inmunitaria se dirige con frecuencia contra tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades ajenas también pueden conducir a daño colateral a tejidos propios.
- El objetivo de la terapia antiinflamatoria es por lo tanto reducir esta inflamación, inhibir la autoinmunidad cuando está presente y permitir que el proceso fisiológico o la curación y reparación del tejido progresen.
- 10 Los agentes pueden usarse para tratar inflamación de cualquier tejido y órganos del cuerpo, incluyendo inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductor y otra inflamación, como se ejemplifica posteriormente.
- 15 La inflamación musculoesquelética se refiere a cualquier afección inflamatoria del sistema musculoesquelético, particularmente las afecciones que afectan a articulaciones esqueléticas, incluyendo articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, médula ósea, cuello, cadera, rodilla, tobillo y pie, y afecciones que afectan a tejidos que conectan músculos con huesos tales como tendones. Los ejemplos de inflamación musculoesquelética que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen artritis (incluyendo, por ejemplo, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y pseudogota y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis púbrica y osteítis fibrosa quística).
- 20 La inflamación ocular se refiere a inflamación de cualquier estructura del ojo, incluyendo los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que pueden tratarse en la presente invención incluyen blefaritis, blefarocalasis, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), escleritis, triquiasis y uveítis.
- Los ejemplos de inflamación del sistema nervioso que pueden tratarse en la presente invención incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis y esquizofrenia.
- 25 Los ejemplos de inflamación de la vasculatura o el sistema linfático que pueden tratarse en la presente invención incluyen aterosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis.
- Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse en la presente invención incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, ileítis y proctitis.
- 30 Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductor que pueden tratarse en la presente invención incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, absceso tuboovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.
- 35 Los agentes pueden usarse para tratar afecciones autoinmunitarias que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia diseminada aguda universal, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurante, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de mioclono opsoclono, neuritis óptica, tiroiditis de ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria
- 40 cálida, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa y vitiligo.
- Los agentes pueden usarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad Celíaca).
- 45 Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurante, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotitis, percarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis, y estomatitis, rechazo de trasplantes (que implica órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos y xenoinjertos de válvula cardiaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurante, hipercalcemia asociada con cáncer, pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica de temporada o perenne
- 50 55 asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oiridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica

idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, septicemia.

- 5 Los tratamientos preferidos incluyen uno cualquiera del tratamiento de rechazo de trasplantes, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar crónica e inflamación que acompaña a afecciones infecciosas (por ejemplo, septicemia).

Típicamente, pero no absolutamente, las sales de los compuestos para su uso en la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos. En general, las sales se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuadas incluyen maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, aleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metansulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, teroico, tánico, y similares.

Las sales representativas incluyen sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos para su uso en esta invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, mientras que por sí mismas no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación un compuesto de fórmula (I) con el vehículo o los vehículos o excipiente o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

Las cápsulas se realizan preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula se ingiere.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o mediante doble compresión, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, triturado convenientemente, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mediante troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se moldea después en comprimidos mediante compresión. Los compuestos para uso en la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y moldearse en comprimidos por compresión directamente sin pasar por las etapas de granulación o doble compresión. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de

azúcar o material polimérico y un revestimiento de pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

5 Pueden prepararse fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que se preparan elixires mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitol éteres de polioxietileno, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

10 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas en dosificaciones unitarias para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo por revestimiento o inclusión de material en partículas en polímeros, ceras o similares.

Pueden presentarse composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal como supositorios o como enemas.

15 Pueden presentarse composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la composición isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición criodesecada (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Debería entenderse que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación contemplada, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para uso en la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del receptor pretendido, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia estará a discreción del encargado de prescribir la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de anemia estará en general en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, convenientemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería convenientemente de 7 a 700 mg y esta cantidad puede proporcionar en una única dosis por día o en varias (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis por día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo. Se prevé que dosificaciones similares sean apropiadas para tratamiento de las otras afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente.

Experimentos

40 Antecedentes químicos

Los presentes compuestos se nombran automáticamente por un software informático, por ejemplo, ISISdraw, ChemDraw o eLNB. Un experto en la técnica entiende que puede haber ligeras diferencias en los nombres químicos generados por diferente software. Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido previamente, a menos que se indique otra cosa. Los procedimientos sintéticos ilustrativos generales se exponen a continuación y después los compuestos específicos de la invención según se preparan se dan en los ejemplos.

50 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario, de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos estándar de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán coherentes con la preparación de compuestos de fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles e

5 incluye no solo compuestos racémicos, sino también los enantiómeros individuales. También se incluyen en la presente invención formas completa o parcialmente deuteradas de los presentes compuestos. Cuando un compuesto se desea como un enantiómero individual, puede obtenerse por la síntesis específica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio, o un material de partida, puede realizarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de todo el experimento y tienen los siguientes significados:

ac.	acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
aprox.	aproximadamente
CDCl_3-d	cloroformo- <i>d</i>
$\text{CD}_3\text{OD}-d_4$	metanol- <i>d</i> ₄
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
CHCl_3	cloroformo
ACN	acetonitrilo
CH_3CN	acetonitrilo
Celite [®]	marca registrada de Celite Corp. marca de la tierra de diatomeas
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	cloruro de metileno
DME	1,2 dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DIEA	diisopropil etilamina
$\text{DMSO}-d_6$	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
EtOAc	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida
h	hora(s)
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
HCl	ácido clorhídrico
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	2-propanol
K_2CO_3	carbonato potásico
KOH	hidróxido potásico
CL/EM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
MgSO_4	sulfato de magnesio
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MTBE	metil terc-butil éter
EM	espectrometría de masas
NaOH	hidróxido sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
NH_4OH	hidróxido de amonio
NMM	4-metilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
Pd/C	Paladio (10 % en peso) sobre carbono
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
SOCl_2	cloruro de tionilo
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

10 Las siguientes directrices se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Todas las reacciones se realizaron a presión positiva de nitrógeno usando cristalería secada a la estufa, a menos que se indique otra cosa. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño), y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa. Los reactivos se usaron según se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhídros" por los proveedores.

15

Las molaridades enumeradas para los reactivos en las soluciones son aproximadas, y se usaron sin valoración previa frente a un estándar correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante una barra de agitación, a menos que se indique otra cosa. El calentamiento se realizó usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicio, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones realizadas por irradiación de microondas (0 - 400 W a 2,45 GHz) se hicieron usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con viales EXP para microondas Biotage (0,2 - 20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir alto, normal, bajo) basados en el disolvente y la carga iónica se basaron en las especificaciones del proveedor. Se realizó un enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. Sulfato de magnesio y sulfato sódico usados como agentes de secado fueron de calidad anhidra, y se usaron de forma intercambiable. Los disolventes descritos como eliminados "al vacío" o "a presión reducida" se hicieron por evaporación rotatoria.

La cromatografía preparativa de fase normal sobre gel de sílice se realizó usando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO Gold (4 g-330 g), o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g-300 g), o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g-100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó usando una columna YMC-pack (ODS-A 75 x 30 mm) como fase sólida, a menos que se indique otra cosa. Se utilizó una fase móvil de 25 ml/min de A (acetronitrilo-TFA al 0,1 %):B (agua-TFA al 0,1 %), gradiente del 10-80 % de A (10 min) con detección UV a 214 nM, a menos que se indique otra cosa.

Un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se operó usando ionización por electronebulización en el modo de detección de ión positivo. El gas de nebulización se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, Estados Unidos) y se administró a 65 psi (448,16 kPa) y el gas de cortina era nitrógeno de alta pureza administrado a partir de un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 50 psi (344,74 kPa). La tensión aplicada a la aguja de electronebulización fue de 4,8 kV. El orificio se ajustó en 25 V y el espectrómetro de masas se exploró a una velocidad de 0,5 exploración/s usando una masa de etapa de 0,2 amu y recogiendo los datos de perfil.

Procedimiento C, CLEM. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carboro, NC) equipado con un jeringa hamilton de 10 ul que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 puertos Valco. La bomba de HPLC era una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) que funcionaba a 0,3 ml/min y un gradiente lineal del 4,5 % de A a 90 % de B en 3,2 min con un mantenimiento de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta por (H₂O-TFA al 0,02 %) al 100 % en el recipiente A y (CH₃CN-TFA al 0,018 %) al 100 % en el recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna fueron 1 mm x 40 mm. La detección se realizó mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

Procedimiento B, CLEM. Como alternativa, se usó un sistema de HPLC analítica Agilent 1100 con una CL/EM y operó a 1 ml/min y un gradiente lineal al 5 % de A a 100 % de B en 2,2 min con un mantenimiento de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta por (H₂O-TFA al 0,02 %) al 100 % en el recipiente A y (CH₃CN-TFA al 0,018 %) al 100 % en el recipiente B. La fase estacionaria era Zobax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 um y las dimensiones de la columna fueron 2,1 mm x 50 mm. La detección fue mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

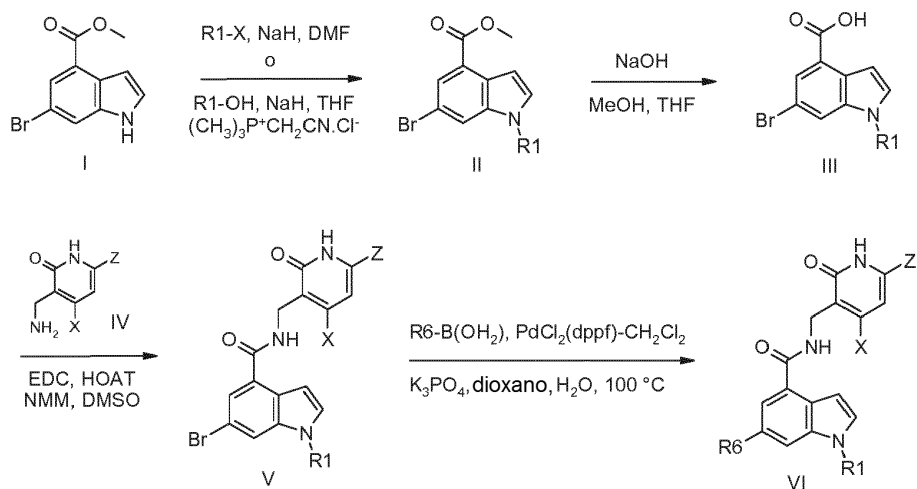
Procedimiento C, CLEM. Como alternativa, se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 x 4,6 mm, 5 μm). El análisis por HPLC se hizo en un sistema UPLC Agilent-1200 series equipado con una columna Zorbax SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 μm) eluyendo con tampón de CH₃CN:acetato amónico. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con ACD Spect manager v. 10 usado para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint. = quintuplete, sxt. = sextuplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc. y a indica una señal ancha. Todas las RMN son en DMSO a menos que se indique otra cosa.

HPLC analítica: Los productos se analizaron por un sistema de cromatografía analítica Agilent 1100, con columna 4,5 x 75 mm Zorbax XDB-C18 (3,5 um) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de CH₃CN al 5 % (ácido fórmico al 0,1 %) a CH₃CN al 95 % (ácido fórmico al 0,1 %) en H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) y 1 min de mantenimiento.

Los compuestos de fórmula (I) pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 1 o mediante procedimientos análogos. Se alquila 6-bromo-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (I) con un haluro de alquilo en presencia de base (por ejemplo, hidruro sódico) o con un alcohol en presencia de cloruro de (cianometil)trimetilfosfonio y base (por ejemplo, hidruro sódico) para dar los compuestos de Fórmula II. La saponificación del éster con base acuosa proporciona los compuestos de Fórmula III, que se acoplan a diversas aminometilpiridonas IV utilizando reactivos de acoplamiento peptídico convencionales (por ejemplo, EDC, HOAT, NMM) para formar los compuestos de Fórmula V. El acoplamiento cruzado mediado por paladio de diversos ácidos borónicos (o boronatos) con V proporciona los compuestos de Fórmula VI.

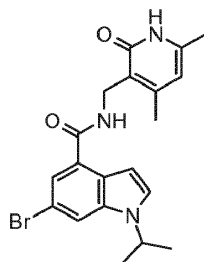
Esquema 1



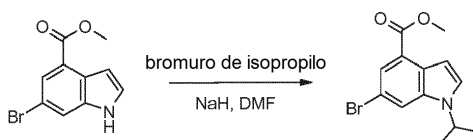
Los siguientes ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Los compuestos se nombraron usando el software ACD Name [Advanced Chemistry Development, Inc., (ACD/Labs), Toronto, Canadá. (http://www.acdlabs.com/products/name_lab/)].

5 Ejemplo 1

6-Bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida

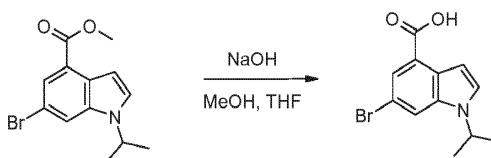


1a) 6-Bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo



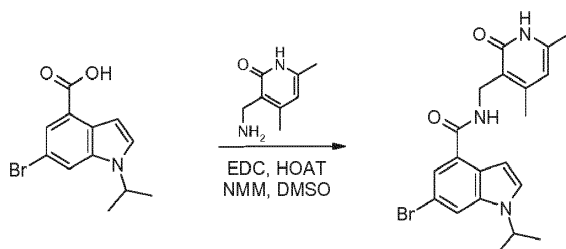
- 10 A una solución enfriada (0 °C) de 6-bromo-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,94 mmol) sólido en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se le añadió hidruro sódico (0,173 g, 4,33 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió 2-bromopropano (0,554 ml, 5,90 mmol). Después, la reacción se dejó calentar a TA y se mantuvo durante una noche. El análisis por CLEM mostró que quedaba aproximadamente el 25 % de material de partida. La reacción se calentó a 45 °C durante 4 h, pero no se apreció conversión adicional. El recipiente de
- 15 reacción se puso de nuevo en un baño de hielo y se agitó durante 15 min. Después, se añadió un exceso de NaH (60 %), se agitó durante 10 min, y después se añadió 2-bromopropano (exceso). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 h. Aproximadamente la mitad del volumen de reacción se retiró al vacío y se vertió en NH₄Cl saturado (200 ml). Éste se extrajo con éter (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (columna de sílice de 80 g Isco; Gradiente B: 5-25 %, A: hexano, B: acetato de etilo) dio 6-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (0,53 g, 1,718 mmol, rendimiento del 43,7 %).
- 20

1 b) Ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxílico



A una solución de 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,52 g, 1,756 mmol) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió gota a gota NaOH 3 M (1,756 ml, 5,27 mmol) mediante una jeringa (durante 2 min). La solución se mantuvo a TA durante 2 h, momento en el que el análisis por CLEM mostró únicamente una conversión del 12 % en el producto. Después, se añadieron 1,5 ml de NaOH 3 M y la solución se mantuvo a TA durante una noche. El análisis por CLEM mostró una conversión completa en el producto. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó lentamente con HCl 1 M (los sólidos precipitaron). Se extrajo con EtOAc (2 x), los productos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Se filtraron y se concentraron al vacío, dando ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (0,50 g, 1,737 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

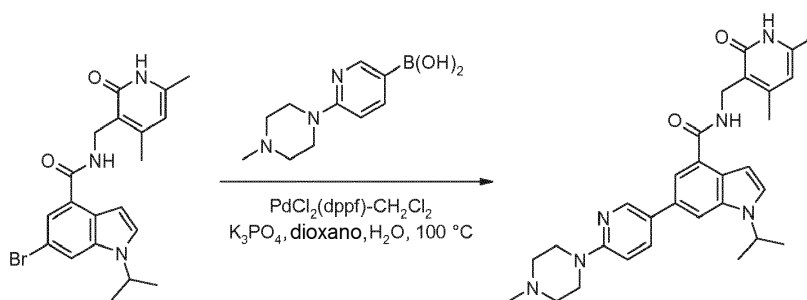
10 1 c) 6-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida



A una mezcla de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (0,71 g, 2,52 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (0,575 g, 3,77 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,514 g, 3,77 mmol) y EDC (0,724 g, 3,77 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió rápidamente N-metilmorfolina (1,107 ml, 10,07 mmol) mediante una jeringa. Los sólidos se disolvieron lentamente y la reacción se mantuvo a TA durante una noche. La reacción se vertió lentamente en hielo-agua (300 ml), se agitó durante 10 min, y después se dejó reposar durante 10 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron al aire durante 15 min, y después se secaron en una estufa de vacío a 45 °C durante 4 h, dando 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (0,82 g, 1,871 mmol, rendimiento del 74,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,46 (m, 6 H) 2,09 - 2,15 (m, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,82 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,86 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,31 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 11,55 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 416,0.

Ejemplo 2

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida

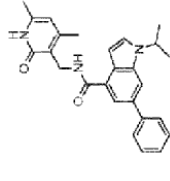
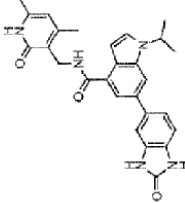
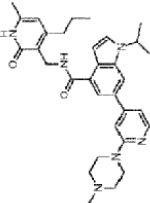
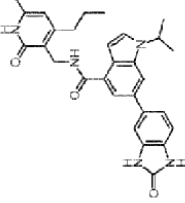


Una mezcla de 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (0,10 g, 0,240 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (0,087 g, 0,288 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (0,153 g, 0,721 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 min, momento en el que se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,029 g, 0,036 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, la reacción se dejó enfriar a TA y se saturó durante una noche, momento en el que se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (columna de sílice de 12 g Isco GOLD; Gradiente B: 5-90 %; A: diclorometano, B: cloroformo al 10 % que contenía amoniaco 2 M en metanol) dio N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida (94 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 74,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,17 - 2,28 (m, 6 H) 2,38 - 2,46 (m, 4 H) 3,49 - 3,57 (m, 4 H) 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,86 - 4,98 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,87 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,98 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H) 8,28 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 513,3.

Los ejemplos 3 - xx se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para los Ejemplos 1 y 2 o variaciones rutinarias de los mismos, partiendo de las 4-aminometilpiridonas y 6-sustituido-4-indolcarboxilatos

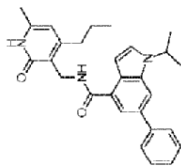
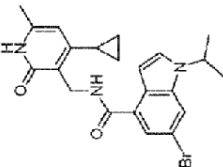
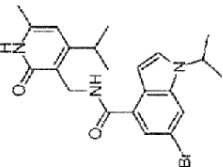
ES 2 600 161 T3

necesarios. Las variaciones rutinarias incluyen, pero sin limitación, invertir los compañeros de acoplamiento de bromuro y boronato para los acoplamientos de tipo Suzuki o usar un procedimiento de un único paso en el que el boronato se forma *in situ*.

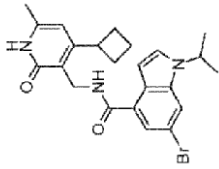
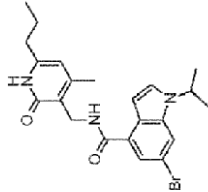
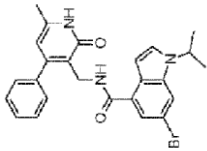
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
3		N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 - 1,51 (m, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,89 - 5,02 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,47 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,32 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H)	414,1
4		N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,86 - 5,01 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 6,86 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,30 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H) 11,55 (s, 1 H)	469,2
5		1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,51 - 1,59 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,43 (t, J = 4,93 Hz, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,89 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 2 H) 7,66 - 7,78 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,16 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 8,32 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,56 (s, 1 H)	541,3
6		1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,50 - 1,60 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,55 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,94 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,85 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,35 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,30 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H) 11,56 (s, 1 H)	498,3

(continuación)

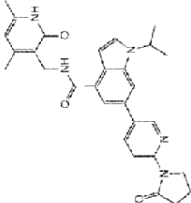
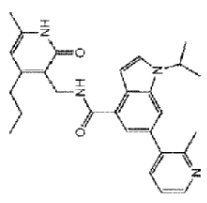
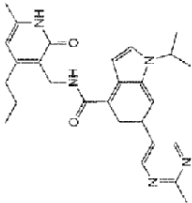
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
7		6-Bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,64 - 1,87 (m, 6 H) 2,08 - 2,18 (m, 5 H) 2,21 (s, 3H) 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,86 - 5,02 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,86 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,24 - 8,38 (m, 1 H) 11,54 (s, 1 H)	442,0 444,2
8		1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,90 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,44 - 1,59 (m, 8H) 2,13 (s, 3H) 2,54 (dd, J = 8,59, 6,82 Hz, 2 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,98 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,92 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J = 7,33, 4,80 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,20 (dt, J = 8,27, 1,80 Hz, 1 H) 8,34 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J = 4,67, 1,64 Hz, 1 H) 9,04 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 11,56 (s, 1 H)	443,2
9		6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,90 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,47 - 1,62 (m, 2H) 2,13 (s, 3H) 2,53 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,76 - 4,88 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,86 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,29 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,56 (s a, 1 H)	444,2 446,0

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
10		1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida	0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,50 - 1,60(m,2H)2,13(s,3H) 2,54 (dd, J = 8,59, 6,82 Hz, 2 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,88 - 5,02 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,32 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,57 (s, 1 H)	442,1
11		6-Bromo-N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H) 8,36 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,52 (s, 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,14-2,19 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,91 - 0,98 (m, 2 H) 0,70 - 0,77 (m, 2 H)	442,0, 444,1
12		6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,54 (s, 1 H) 8,31 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 4,78 - 4,87 (m, 1 H) 4,40 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,36-3,40 (m, 1 H) 3,24-3,28 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,09 - 1,15 (m, 6 H)	444,1, 446,0

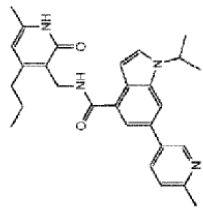
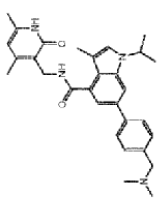
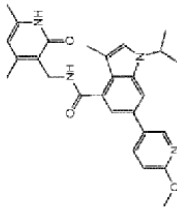
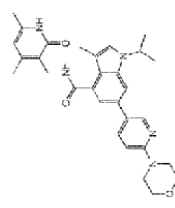
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
13		6-Bromo-N-[(4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,60 (s, 1 H) 8,26 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 4,78 - 4,86 (m, 1 H) 4,31 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,80 (m, 1 H) 2,21 - 2,26 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	455,9, 458,1
14		6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	8,33 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,78 - 4,87 (m, 1 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,37 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,58 (sxt, J = 7,43 Hz, 2 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 0,88 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	444,2, 446,0
15		6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,88 (s, 1 H) 8,35 (t, J = 4,42 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 6 H) 6,86 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 4,78 - 4,87 (m, 1 H) 4,19 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	447,9, 479,7

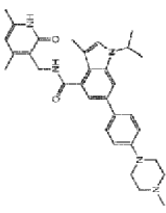
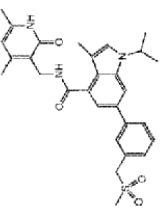
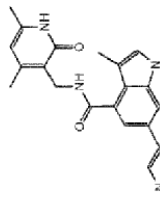
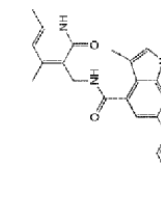
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
16		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,49 (d, J = 4,00 Hz, 6 H), 2,03 - 2,15 (m, 5 H), 2,24 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 8,08 Hz, 2 H), 4,06 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,96 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H)	498,3
17		1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,86 - 0,94 (m, 3 H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,50 - 1,59 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,80 - 4,94 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,71, 4,93 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 3 H), 8,17 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,80, 1,77 Hz, 1 H)	457,1
18		1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,85 - 0,95 (m, 3 H), 1,44 - 1,60 (m, 8 H), 2,13 (s, 3 H), 3,33 (s a, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 4,41 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,97 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,26 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,32 (m, 1 H)	458,2

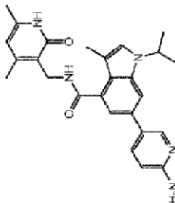
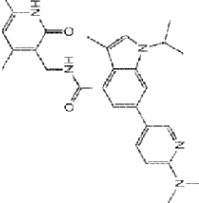
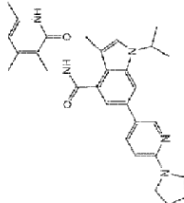
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
19		1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,85 - 0,96 (m, 3 H), 1,48 (d, J = 8,00 Hz, 6 H), 1,55 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 3,33 (s, a, 1 H), 4,41 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,97 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,08, 2,53 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,33 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	457,1
20		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (m, 6 H), 1,73 - 1,80 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,22 - 2,26 (m, 9 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,87 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,12 - 8,23 (m, 1 H)	485,3
21		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,38 - 1,47 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,86 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,17 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	459,3
22		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,45 - 3,54 (m, 4 H), 3,70 - 3,79 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,85 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	514,3

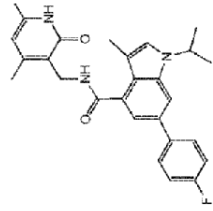
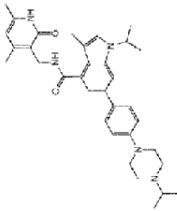
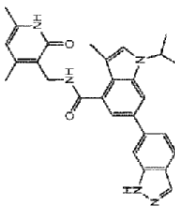
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
23		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,53 - 2,58 (m, 4 H), 3,15-3,28 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,09 - 8,21 (m, 2 H)	526,3
24		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,85 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,49 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 3 H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	520,0
25		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,90 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,20 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 9,09 (s, 2 H), 11,49 (s, 1 H)	444,2
26		6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,15 - 2,20 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,85 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,10 - 8,19 (m, 1 H), 8,61 - 8,68 (m, 2H), 11,49 (s a, 1 H)	445,2

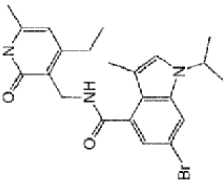
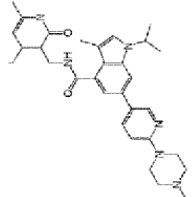
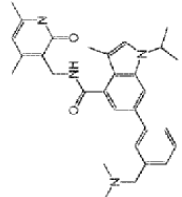
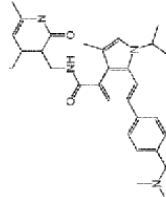
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
27		6-(6-aminopiridin-3-yl)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (d, J = 8,00 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,83 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 6,54 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 1 H), 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	444,2
28		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-yl)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, J = 8,00 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,07 (s, 6 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 1 H), 8,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	472,5
29		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-yl)piridin-3-yl)-1H-indolo-4-carboxamida	1,39 - 1,47 (d, J = 8,00 Hz, 6 H), 1,93 - 2,01 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,41 - 3,48 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H), 8,10 - 8,17 (m, 1 H), 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	498,4

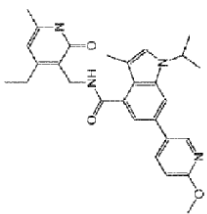
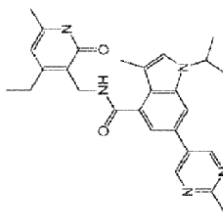
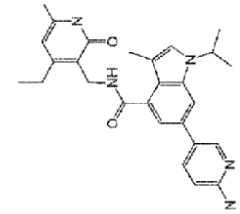
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
30		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,31 - 4,41 (m, 2 H), 4,80-4,93 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 4 H), 7,74 - 7,84 (m, 3 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 11,43 - 11,55 (m, 1 H)	446,0
31		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,01 - 1,11 (m, 6 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,68 (s a, 4 H), 2,74 - 2,84 (m, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,83 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,11 - 8,21 (m, 2 H)	554,2
32		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(1 H-indazol-6-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,40 - 1,51 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 4,90 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 12,76, 1,14 Hz, 2 H), 7,54 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 3 H), 8,09 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,48 (s a, 1 H), 13,07 (s a, 1 H)	468,3

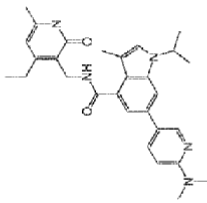
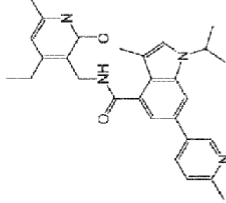
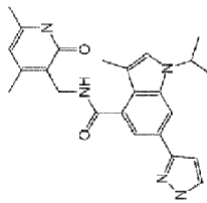
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
33		6-bromo-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,74 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 2,56 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,13 (s, 6 H) 1,40 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,13 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	444,1 /446,0
34		N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,84 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,49 - 3,55 (m, 4 H) 2,59 (c, J = 7,41 Hz, 2 H) 2,40 - 2,44 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	541,5
35		6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,40 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 4,88 (dt, J = 13,33; 6,60 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,18 (s, 9 H) 2,13 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,15 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	499,3
36		6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,87 (dt, J = 13,14; 6,57 Hz, 1 H) 4,38 (s a, 1 H) 4,37 (s a, 1 H) 3,42 (s, 2 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,17 (s, 9 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,15 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	499,4

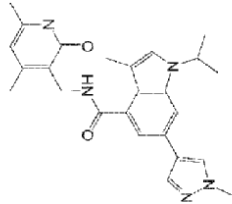
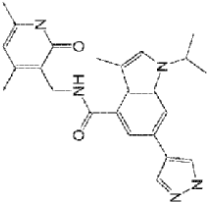
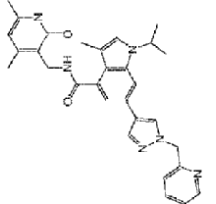
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
37		N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metil)etil)-6-[β-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,22 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,86 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	473,1
38		N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metil)etil)-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s, 1 H) 9,09 (s, 2 H) 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,90 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 2,65 - 2,68 (m, 3 H) 2,60 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	458,3
39		6-(6-amino-3-piridinil)-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metil)etil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,12 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,14 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,98 (s, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 4,83 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	458,2

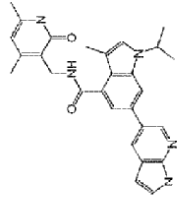
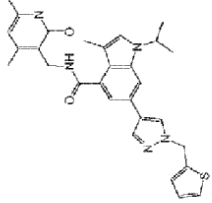
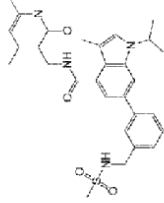
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
40		<p>6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>11,47 (s a, 1 H) 8,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,14 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,84 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 3,07 (s, 6 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2H) 2,16 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 1,44 (s, 3H) 1,42 (s, 3H) 1,15 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)</p>	486,3
41		<p>N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>11,44 (s a, 1 H) 8,83 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,20 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 8,08, 2,53 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,88 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)</p>	457,2
42		<p>N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>12,77 (s a, 1 H) 11,48 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,76 (s a, 1 H) 7,46 (s a, 1 H) 7,29 (s a, 1 H) 6,75 (s a, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,79 (s a, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H)</p>	418,2

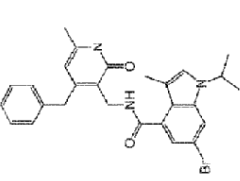
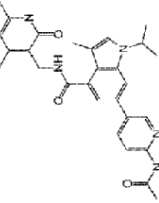
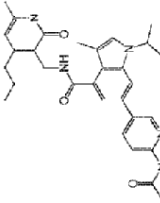
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
43		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,05 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,15 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,77 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H)	432,2
44		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s, 1 H) 7,95 - 8,17 (m, 3 H) 7,72 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,79 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H)	418,2
45		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,07 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,33 (dd, J = 6,69, 4,93 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,79 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H)	509,0

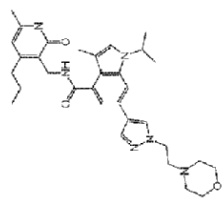
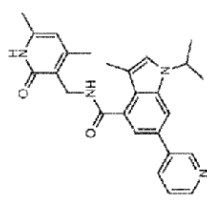
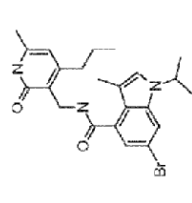
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
46		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,67 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,20 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,49 - 7,52 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J = 3,28, 1,77 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,89 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H)	468,0
47		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-tienilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida	11,38 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,08 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,16 (s, 2 H) 7,01 (dd, J = 5,05, 3,28 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 4,78 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H)	514,2
48		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,18 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,44 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,26 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,86 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 4,24 (s, 1 H) 2,87 - 2,90 (m, 3 H) 2,22 - 2,26 (m, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,41 - 1,45 (m, 3 H)	534,9

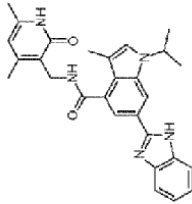
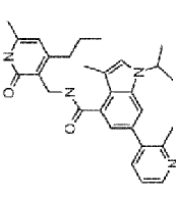
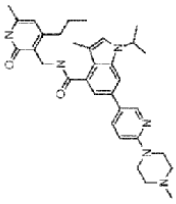
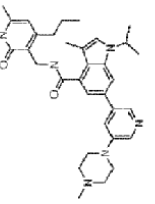
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
49		N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 8,34 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 3 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 6,97 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,74 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H)	505,8 /507, 9
50		6-(6-acetamidopiridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 8,71 (t, J = 1,64 Hz, 1 H) 8,12 - 8,21 (m, 3 H) 7,85 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,89 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H)	486,2
51		6-(6-acetamidopiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 3 H) 7,83-7,87 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,89 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H) 4,38 (s a, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,12 (s, 5 H) 1,54 - 1,62 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	514,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
52		1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,03 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,78 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,24 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,52-3,58 (m, 4 H) 2,75 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,13 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 1,43 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 0,95 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	559,0
53		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,10 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,89 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 7,83, 5,31 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 11,48 (s a, 1 H)	429,0
54		6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,93 (t, 3 H), 1,38 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,44 - 1,67 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 5,31 Hz, 6 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,73 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,20 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	458,2 /460, 1

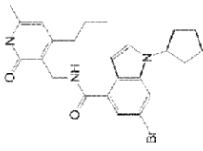
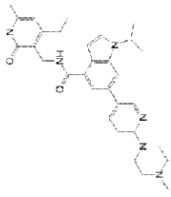
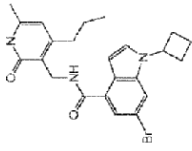
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
55		6-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,50 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 4,39 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,82 (spt, J = 6,44 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 11,49 (s a, 1 H), 12,83 (s, 1 H)	468,4
56		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,87 - 0,97 (m, 3 H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,55 (m, J = 15,16, 7,52, 7,36, 7,36 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,17 (d, J = 5,31 Hz, 5 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,78 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 7,58, 4,80 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 7,58, 1,52 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J = 4,80, 1,52 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	471,4
57		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 6,57 Hz, 5 H), 1,56 (m, J = 7,60, 7,60, 7,60, 7,39, 7,20 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,43 (t, J = 4,93 Hz, 4 H), 3,44 - 3,61 (m, 5 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (ddd, J = 13,26, 6,57, 6,44 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 11,49 (s a, 1 H)	555,1
58		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[5-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,57 (m, J = 7,54, 7,54, 7,54, 7,33, 7,20 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 4,80 Hz, 4 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 4 H), 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,92 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,09 - 8,31 (m, 3 H)	555,1

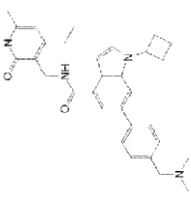
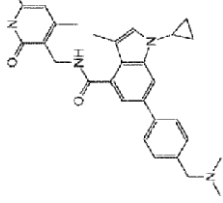
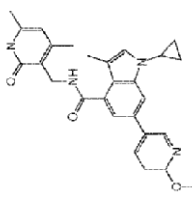
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
59		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,57 (m, J = 15,16, 7,52, 7,36, 7,36 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,90 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,43 (s, 6 H), 7,81 (d, J = 8,34 Hz, 6 H), 8,02 (d, J = 1,26 Hz, 6 H), 8,17 (t, J = 5,05 Hz, 6 H), 8,66 (s a, 6 H), 9,09 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 11,50 (s a, 1 H)	471,4
60		6-(4-[(dimetilamino)metil]fenil)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,57 (dc, J = 15,06, 7,44 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,15 - 2,20 (m, 9 H), 2,53(1 H), 3,41 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,86 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	513,4
61		6-metil-3-(2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4-propil-2(1 H)-piridinona	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 6,06 Hz, 6 H), 3,08 (s a, 2 H), 3,52 (s a, 2 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,78 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,18 (s a, 1 H), 7,05 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,50 (s, 3 H), 8,03 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,49 (s a, 1 H)	461,2
62		N-[(4-(6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,55 (s a, 1 H), 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,60 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,36 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,98 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6 H)	415,0

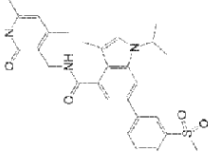
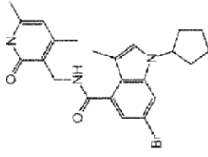
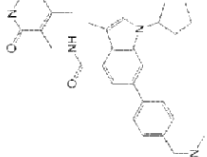
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
63		6-bromo-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H), 8,30 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,53 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,12 (m, 5 H), 1,80 (m, 4 H), 1,71 (m, 2 H), 1,52 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	470,1
64		1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,27 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,39 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 2,54 (m, 2 H), 2,41 (m, 4 H), 2,22 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	541,5
65		6-bromo-1-ciclobutil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H), 8,31 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,04 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,54 (s, 1 H), 2,41 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 1,52 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	445,9

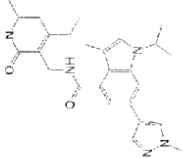
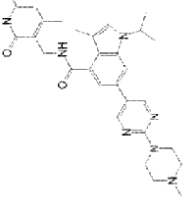
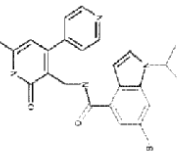
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
66		1-ciclobutil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,55 (s, 1 H), 8,32 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,73 (m, 4 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,16 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,55 (m, 3 H), 2,43 (m, 2 H), 2,15 (m, 9 H), 1,85 (dt, J = 9,8, 4,8 Hz, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	511,3
67		1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,67 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,37 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,43 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (m, 12 H), 1,06 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H)	483,1
68		1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[(6-(metiloxi)-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (sa, 1 H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,19 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 2,22 (m, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,06 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H)	457,1

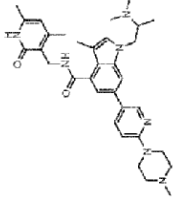
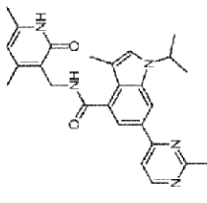
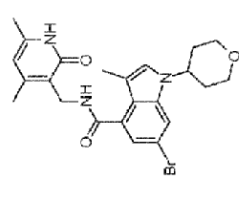
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
69		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,23 (m, 2 H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 7,73 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,23 (m, 3 H), 2,18 (m, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,42 (m, 6 H)	505,9
70		6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,86 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,08 (m, 8 H), 1,74 (m, 6 H)	455,9
71		1-ciclopentil-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,18 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,36 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,00 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (m, 14 H), 1,78 (m, 6 H)	511,3

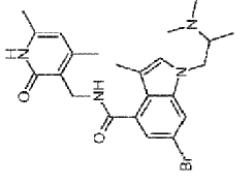
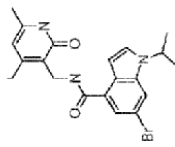
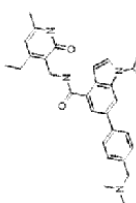
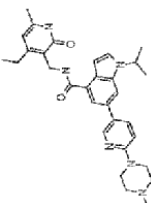
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
72		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,01 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,77 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,54 (m, 2 H), 2,11 (m, 6 H), 1,57 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	460,1
73		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,76 (s, 2 H), 8,13 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,83 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 2,38 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 2,23 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	528,0
74		6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,99 (s a, 1 H) 8,66 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 8,33 (t, J = 4,42 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 3 H) 6,84 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 1 H) 4,16 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	480,7

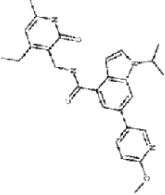
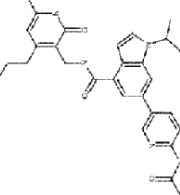
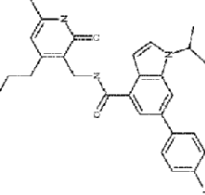
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
75		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,82 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H), 2,23 (d, J = 5,05 Hz, 6 H), 2,37 - 2,46 (m, 4 H), 2,98 (c, J = 6,82 Hz, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 4 H), 3,95 - 4,27 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 8,17 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	570,6
76		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,92 (spt, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	444,4
77		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,93 (dd, J = 12,00, 4,17 Hz, 2 H), 2,12 (d, J = 5,81 Hz, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 3,49 - 3,62 (m, 2 H), 3,97 (dd, J = 11,12, 3,79 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,64 (s a, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,24 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	472, 474

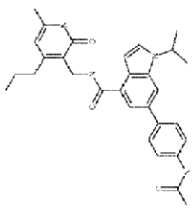
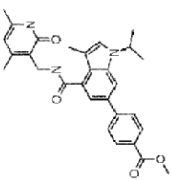
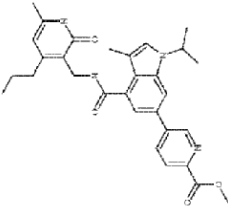
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
78		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	(CLORFORMO-d) 0,90 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,34 (s, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 2,88 - 3,11 (m, 1 H), 3,81 (dd, J = 14,27, 8,46 Hz, 1 H), 4,19 (dd, J = 14,02, 4,42 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 12,52 (s a, 1 H)	473,2 475,2
79		6-bromo-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metilil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 8,31 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 4,75 - 4,90 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,11 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	
80		N-((4-(dimetilamino)metil)fenil)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metilil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 8,33 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 3 H) 7,62 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 4,87 - 5,04 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 1,48 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 1,12 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	485,3
81		N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metilil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,57 (s a, 1 H) 8,57 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,30 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,66 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 4,88 - 4,98 (m, 1 H) 4,40 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 4 H) 2,58 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,37 - 2,45 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 1,12 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	527,2

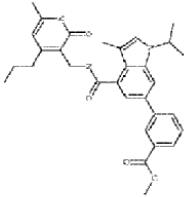
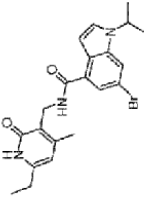
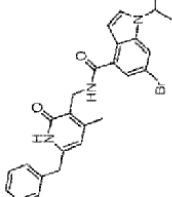
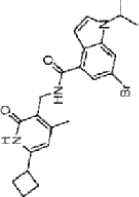
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
82		N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,57 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 2 H) 6,85 - 6,99 (m, 2 H) 5,93 (s, 1 H) 4,87 - 5,02 (m, 1 H) 4,40 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,12 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	459,2
83		6-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 8,76 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,32 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,14-8,23 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 2,13 (d, J = 4,04 Hz, 6H) 1,51-1,61 (m, 2 H) 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,91 (t, J = 7,33, 3 H)	500,1
84		6-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 8,31 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,80 - 7,86 (m, 2 H) 7,68 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 6,88 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,91 - 5,00 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51 - 1,59 (m, 2 H) 1,48 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	460,1

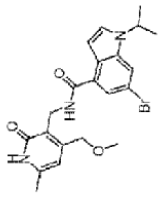
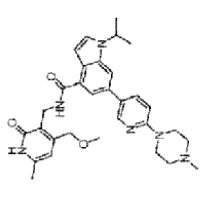
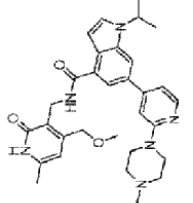
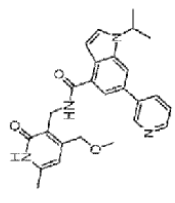
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
85		6-[4-(acetilamino)fenil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 8,29 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,57 - 7,75 (m, 6 H) 6,86 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,94 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,41 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,57-2,53 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 1,51 - 1,60 (m, 2 H) 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	499,4
86		4-[4-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonyl-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo	11,48 (s, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,01 - 8,07 (m, 2 H) 7,90 - 7,96 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,91 (t, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	486,1
87		5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonyl-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo	11,50 (s, 1 H) 9,13 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,88 - 4,99 (m, 1 H) 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 2 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	515,1

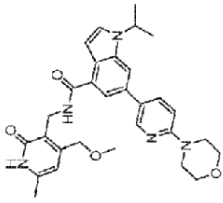
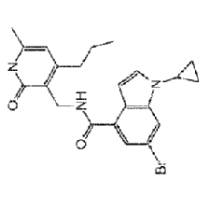
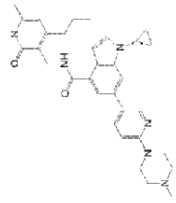
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
88		3-[(3-metil-1-(1-metil-1H-piridin-3-ilo)metil)-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metilamino} carbonil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo	11,49 (s a, 1 H) 8,19 - 8,31 (m, 2 H) 8,01 - 8,08 (m, 1 H) 7,95-7,90 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,59-7,65 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,91 (s a, 1 H) 4,87-4,97 (m, 1 H) 4,38 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,55-1,65 (m, 2 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	514,2
89		6-bromo-N-((6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	8,36 (s a, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,82 (dt, J = 6,60, 13,33 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,42 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	432,2
90		N-((6-bencil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	7,62 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,32 (s, 4 H), 7,23 (td, J = 2,78, 5,56 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,82 (ddd, J = 6,44, 6,57, 13,26 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H)	494,2
91		6-bromo-N-((6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	8,40 (s a, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,82 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,06 - 2,22 (m, 4 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	455,9

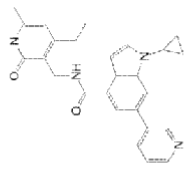
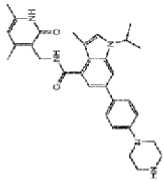
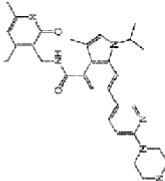
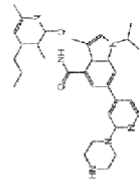
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
92		6-bromo-1-((1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,70 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,82 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2H), 4,30 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	447,8
93		1-((1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	8,58 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,99 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,93 (dc, J = 6,65, 6,82 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,50 - 3,58 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,45 (t, J = 4,93 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	543,1
94		1-((1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	8,35 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,16 (s, 2H), 8,05 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,11 (dd, J = 1,01, 5,31 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,01 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,51 - 2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	543,2
95		1-((1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,75 (s, 1 H), 9,05 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J = 1,52, 4,80 Hz, 1 H), 8,39 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,21 (dddd, J = 1,17, 1,52, 8,02 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,49 (cd, 1 H), 6,93 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,98 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	445,2

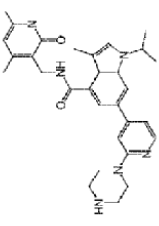
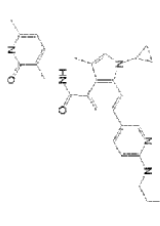
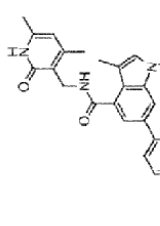
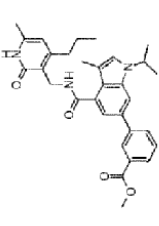
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
96		1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-((metiloxi)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,71 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,93 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,70 - 3,77 (m, 4H), 3,46 - 3,52 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	530,9
97		6-bromo-1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1H), 8,32 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,47 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,53 (s a, 1H), 2,13 (s, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H), 0,92 (m, 5 H)	442,0
98		1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,39 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (m, 5 H), 2,54 (m, 2 H), 2,41 (m, 4 H), 2,21 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H), 0,98 (m, 2 H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	539,4

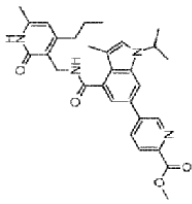
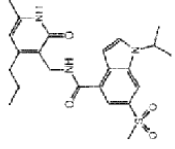
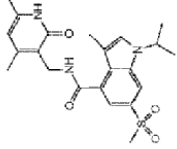
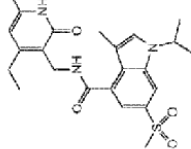
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
99		1-ciclopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,37 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,18 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,55 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1 H), 2,54 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H), 1,00 (m, 2 H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	441,0
100		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,82 - 2,90 (m, 4 H), 3,04-3,12 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (quin, J = 6,53 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 5,05 Hz, 1 H)	512,4
101		N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (sa, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,13 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,80 - 4,89 (m, 1 H) 4,38 (sa, 1 H) 4,36 (sa, 1 H) 3,39 - 3,51 (m, 4 H) 2,71-2,85 (m, 4 H) 2,53 - 2,63 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	527,2
102		1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,51 (sa, 1 H) 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 1 H) 7,90 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 4,93 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,38 (sa, 1 H) 4,36 (sa, 1 H) 3,42 - 3,61 (m, 4 H) 2,79 - 2,83 (m, 3 H) 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	541,4

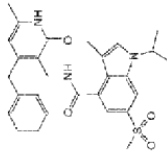
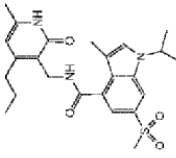
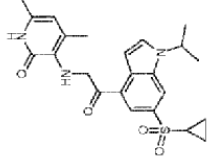
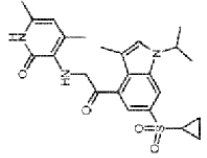
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
103		N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,51 (s, 1 H) 8,21 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,93 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 3,43 - 3,52 (m, 4 H) 3,35 (s, 2 H) 2,79-2,84 (m, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H)	513,3
104		1-ciclopropil-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,42 (m, 5 H), 2,80 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,12 (d, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,05 (m, 2 H), 0,91 (m, 2 H)	511,3
105		4-[4-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino] carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo	11,48 (s, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,01 - 8,07 (m, 2 H) 7,90 - 7,96 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,91 (t, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	486,1
106		3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino] carbonil]-1H-indol-6-il]benzoato de metilo	11,49 (s, 1 H) 8,19 - 8,31 (m, 2 H) 8,01 - 8,08 (m, 1 H) 7,95-7,90 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,59-7,65 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,87-4,97 (m, 1 H) 4,38 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,55-1,65 (m, 2 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	514,2

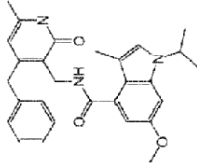
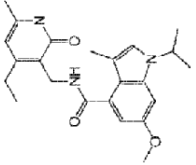
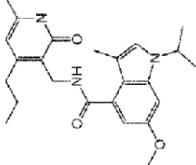
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
107		5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo	11,50 (s, 1 H) 9,13 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,88 - 4,99 (m, 1 H) 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 2 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	515,1
108		1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,91 (t, J = 8,00 Hz, 3 H) 1,45 - 1,60 (m, 8 H) 2,14 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 4,40 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 4,92 - 5,04 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 6,99 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,44 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 11,58 (s, 1 H)	444,2
109		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 - 1,51 (d, J = 8,00 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,89 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,37 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H)	430,0
110		N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,14 (m, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 2,13 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,89 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 7,40 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,36 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,51 (s, 1 H)	444,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
111		N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (m, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,44 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,89 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 7,16-7,28 (m, 3 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,50 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,58 (s, 1 H)	505,9
112		1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,94 (m, 3 H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,56 (sxt, J = 7,53 Hz, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,89 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,35 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H)	458,2
113		3-(2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona	0,93 - 1,06 (m, 2 H), 1,11-1,25 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 - 2,98 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,99 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,49 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H)	442,0
114		3-(2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona	1,00 (dd, J = 7,71, 2,65 Hz, 2 H), 1,13 (dd, J = 4,67, 2,40 Hz, 2 H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,76 - 2,95 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,91 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,40 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H)	455,9

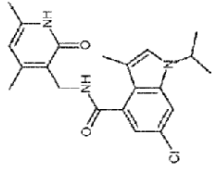
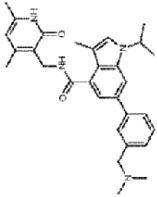
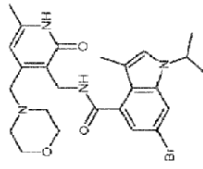
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
115		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida	11,54 (s a, 1 H) 8,13 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 3 H) 7,12 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,67 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 3,78 - 3,81 (m, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H)	458,2
116		N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 8,00 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,67 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,13 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	395,8
117		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 7,98 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,10 - 7,13 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,66 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 2,55 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,51-1,59 (m, 2 H) 1,39 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	410,3

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
118		6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,74 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (d, J = 7,07 Hz, 6H), 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	429,9
119		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida	11,55 (s, 1H), 8,12 (t, J = 5,18 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,75 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	368,1
120		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1H), 8,02 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 7,11 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,66 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (d, J = 4,80 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	382,2

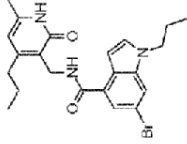
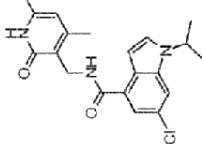
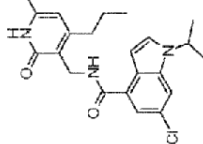
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
121		6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,23 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,73 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (d, J = 7,07 Hz, 6H), 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	386,0
122		6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,88 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,62 (s a, 2H), 2,28 (s a, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,01 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	485,3
123		6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,64 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,75 (dt, J = 6,6, 13,0 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,33 (s, 4 H), 2,25 (s, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	515,2

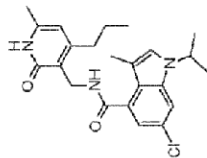
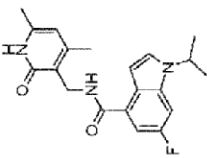
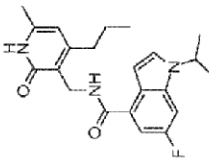
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
124		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-yodo-1-(1-metil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,54 (s, 1 H), 8,27 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,81 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	464,0
125		6-yodo-1-(1-metil)metil]-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,56 (s, 1 H), 8,27 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,82 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,52 (2 H en DMSO), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (dc, J = 7,4, 15,1 Hz, 2 H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	491,9
126		6-bromo-1-etil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,92-0,88 (t, 3H), 1,34-1,31 (t, 3H), 1,53-1,49 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,54-2,49 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,90 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,89 (s, 1 H), 8,29-8,27 (t, 1H), 11,54 (s, 1H)	432,15

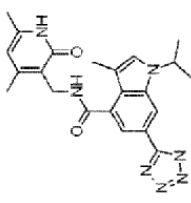
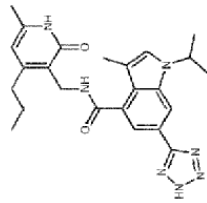
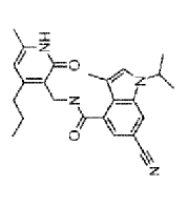
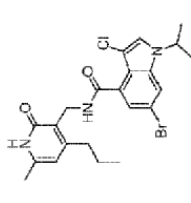
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
127		6-bromo-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-propil-1H-indolo-4-carboxamida	0,83-0,79 δ (t, 3H), 0,92-0,88 (t, 3H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 2,54-2,45 (m, 2H), 4,17-4,14 (t, 2H), 4,35-4,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,75 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 2,8 Hz), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)	446,0 4
128		3-((2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona	1,43 (d, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,81 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,29 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,53 (s a, 1 H)	371,9
129		3-((2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona	0,90 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,48-1,57 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,69 - 4,93 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 11,55 (s a, 1 H)	399,8

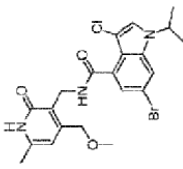
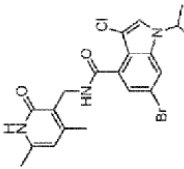
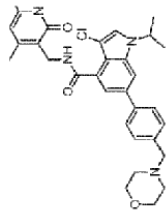
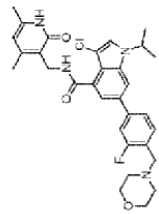
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
130		3-({2-[6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil}amino)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,47 - 1,67 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 4,80 Hz, 6 H), 4,32 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 4,54 - 4,90 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,20 (s a, 1 H), 11,48 (s a, 1 H)	414,0
131		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (d, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,74 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 3,03 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J = 10,36, 1,77 Hz, 2 H), 7,51 - 7,67 (m, 4 H), 8,24 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 11,55 (s a, 1 H)	356,2
132		3-({2-[6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil}amino)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona	0,90 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,43 (d, 6 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,53 (2H), 4,75 (ddd, J = 13,20, 6,51, 6,32 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 10,36, 2,02 Hz, 1 H), 7,49 - 7,69 (m, 2 H), 8,23 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,57 (s a, 1 H)	384,0

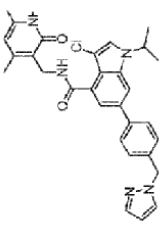
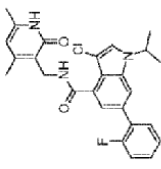
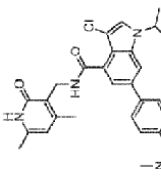
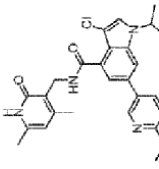
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
133		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H), 8,29 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,80 (dt, J = 6,6, 13,1 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	419,9
134		1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H), 8,25 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,80 (cd, J = 6,19, 6,44 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,10 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 0,95 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	447,8
135		6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H) 8,31 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,79 - 4,93 (m, 1 H) 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,55 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51-1,61 (m, 2 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	405,1
136		6-bromo-3-cloro-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,52 - 2,57 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,49 - 1,61 (m, J = 7,33, 7,52, 7,52, 7,52 Hz, 2 H), 1,41 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	479,7

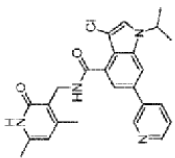
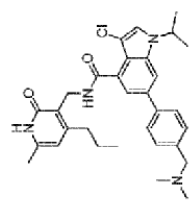
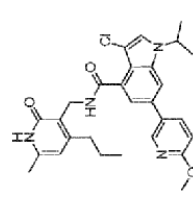
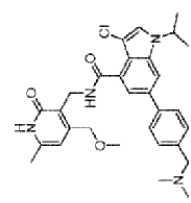
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
137		6-bromo-3-cloro-N-((6-metil-4-((metiloxi)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	8,32 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,84 (c, J = 6,19, 6,38, 12,95 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,33 (s a, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	481,8
138		6-bromo-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metilil)-1H-indolo-4-carboxamida	8,27 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	451,8
139		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	8,17 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,55 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,39 (s a, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	547,0
140		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1H), 4,99 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 4,04, 8,84 Hz, 6H), 2,42 (s a, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	565,3

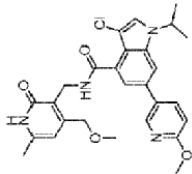
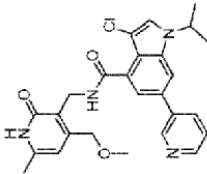
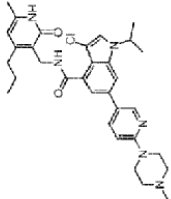
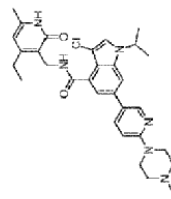
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
141		6-(4-((1H-pirazol-1-yl)methyl)fenil)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	8,15 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 6H), 6,17 (s a, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,78-4,89 (m, 1H), 4,57 (s a, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s a, 3H), 1,51 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	528,0
142		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,17 (t, J = 1,39 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,90 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	465,9
143		3-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	8,19 (s, 1H), 8,14 - 8,18 (m, 1H), 7,91 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,97 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	506,0
144		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 2,78, 8,59 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	478,9

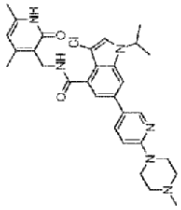
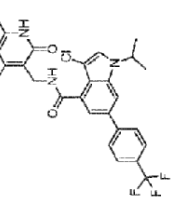
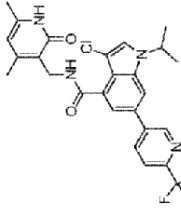
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
145		3-cloro-N-((4,6-dimeti-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, a, 1 H), 8,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 1,64, 4,67 Hz, 1H), 8,14-8,22 (m, 2H), 8,03 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 4,67, 7,96 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,94 - 5,05 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	450,9
146		3-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, a, 1 H), 8,14 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1H), 4,97 (cd, J = 6,44, 6,61 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,55 (dd, J = 6,95, 8,72 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (dc, J = 7,48, 15,19 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	534,4
147		3-cloro-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(6-(metiloxi)-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,53, 8,59 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,55 (dd, J = 6,82, 8,84 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	509,0
148		3-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-((metiloxi)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,62 (s, a, 1 H), 8,22 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,97 (dt, J = 6,69, 13,39 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	534,9

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
149		3-cloro-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-(metiloxi)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(6-(metiloxi)-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,63 (s a, 1 H), 8,56 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 2,65, 8,72 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (s a, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	510,0
150		3-cloro-1-isopropil-N-((4-(metoximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,63 (s a, 1 H), 9,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 1,52, 4,80 Hz, 1 H), 8,26 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,17 (ddd, J = 1,77, 2,02, 8,34 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (ddd, J = 0,76, 4,74, 7,89 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,00 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	479,0
151		3-cloro-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,13 (t, J = 4,55 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,95 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 4H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (dddd, J = 7,20, 7,33, 7,48, 15,13 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	575,3
152		3-cloro-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	8,52 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 2,65, 8,97 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1H), 4,94 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 4H), 2,59 (c, J = 7,58 Hz, 2H), 2,39 - 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3H)	561,1

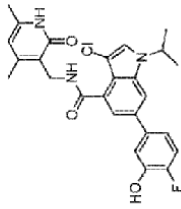
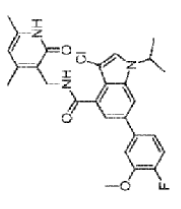
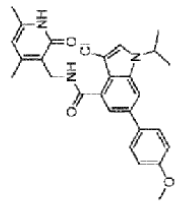
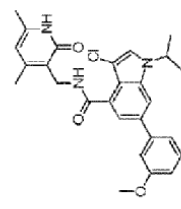
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
153		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	8,52 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 4,55 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,71 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,94 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 4H), 2,38-2,45 (m, 4H), 2,23 (d, J = 3,03 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	547,0
154		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,23 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 3H), 7,79 - 7,86 (m, 3H), 7,37 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,00 (cd, J = 6,44, 6,61 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	516,0
155		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H), 9,20 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 2,02, 8,08 Hz, 1 H), 8,24 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,01 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	517,0

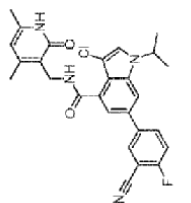
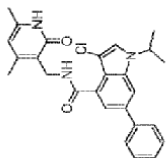
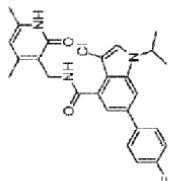
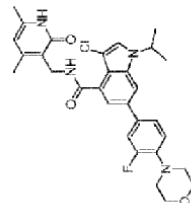
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
156		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,44-7,69 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 5,87 (s, 1 H), 5,00 (dt, J = 6,66, 13,20 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	466,0
157		3-cloro-6-(3,5-difluorofenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,20 (tt, J = 2,27, 9,35 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,02 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	484,0
158		3-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1H), 8,17 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 2,27, 7,83, 12,63 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,59-7,69 (m, 1H), 7,52 (dt, J = 8,59, 10,61 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1H), 4,99 (cd, J = 6,44, 6,61 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	484,0

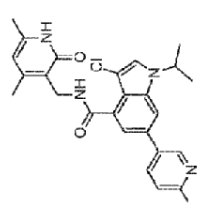
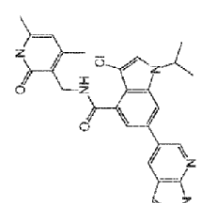
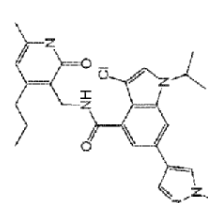
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
159		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoro-3-hidroxfenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,29 (dd, J = 2,27, 8,59 Hz, 1 H), 7,13-7,25 (m, 3H), 5,87 (s, 1 H), 4,95 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	481,8
160		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 3H), 5,87 (s, 1 H), 4,98 (ddd, J = 6,44, 6,57, 13,26 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	496,1
161		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(4-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 3H), 7,26 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 5,87 (s, 1 H), 4,95 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	477,9
162		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(3-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 1,77, 8,08 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,99 (dt, J = 6,60, 13,33 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	477,9

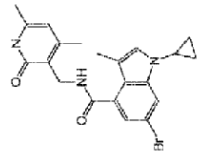
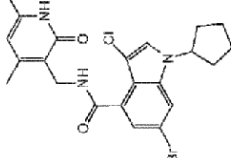
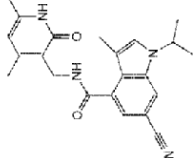
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
163		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,40 (dd, J = 2,40, 6,19 Hz, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 8,06 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,99 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	491,0
164		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,97 (dt, J = 6,60, 13,33 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	447,8
165		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 3H), 5,87 (s, 1 H), 4,97 (quin, J = 6,57 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	466,0
166		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,02, 14,65 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 1,77, 8,34 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,98 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,70 - 3,82 (m, 4H), 2,99 - 3,12 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	551,2

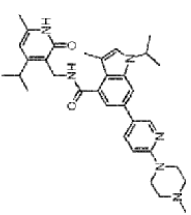
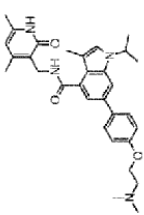
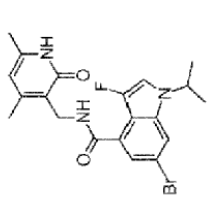
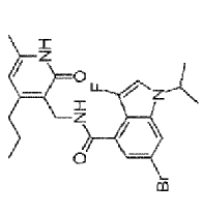
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
167		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,39 (td, J = 2,53, 8,21 Hz, 1 H), 8,19 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,78, 8,59 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,98 (ddd, J = 6,69, 6,82, 13,26 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	467,3
168		3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-metilil)-6-(1 H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,70 (sa, 1 H) 11,42 (sa, 1 H) 8,61 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,20 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,52 (d, J = 3,54 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,51 (d, J = 3,54 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 5,00 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H)	488,0
169		3-cloro-1-(1-metilil)-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,02 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,87 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 3,87 (s, 3H) 2,53-2,58(m,2H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 0,95 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	479,8 /481, 9

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
170		6-bromo-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H) 8,27 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1H) 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 4,29 (s, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,01-1,07 (m, 2 H) 0,86 - 0,91 (m, 2 H)	427,7 /429,9
171		6-bromo-3-cloro-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,62 - 1,90 (m, 6H), 2,08 - 2,15 (m, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,87 - 5,04 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1H)	475,7
172		6-ciano-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,39 - 1,47 (m, 6 H), 2,12 (s, 3H), 2,16(s,3H), 2,22-2,26 (m, 3 H), 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,85 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,33 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 11,48 (s a, 1H)	377,2

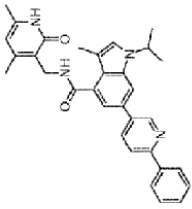
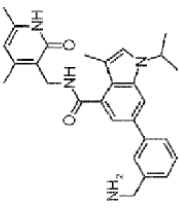
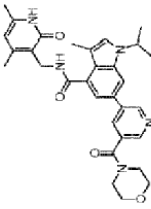
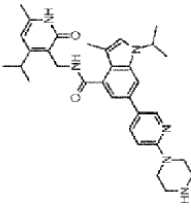
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
173		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,44 (s, 1H) 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 8,18 (t, J = 4,80 Hz, 1H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 6,01 (s, 1H) 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1H) 4,41 (s, 1H) 4,40 (s, 1H) 3,48 - 3,56 (m, 4H) 3,24 - 3,31 (m, 1H) 2,39 - 2,44 (m, 4H) 2,23 (s, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,14 (s, 3H) 1,44 (s, 3H) 1,42 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,13 (s, 3H)	555,4
174		6-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxifetil]fenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,43 (s, 1H) 8,09 - 8,27 (m, 1H) 7,70 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,66 - 7,68 (m, 1H) 7,63 - 7,66 (m, 1H) 7,29 (d, J = 1,01 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,02 - 7,04 (m, 1H) 7,00 - 7,02 (m, 1H) 5,87 (s, 1H) 4,85 (dt, J = 13,39, 6,69 Hz, 1H) 4,36 (s, 1H) 4,34 (s, 1H) 4,09 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 2,61 - 2,67 (m, 2H) 2,23 (s, 9H) 2,17 (s, 3H) 2,11 (s, 3H) 1,44 (s, 3H) 1,42 (s, 3H)	515,1
175		6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,81 (t, J = 1,77 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 6,13 (s, 1H) 4,71 - 4,81 (m, J = 1,52, 6,63, 6,63, 13,26 Hz, 1H) 4,54 (s, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	434,1
176		6-bromo-3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1H) 8,20 - 8,28 (m, 1H) 7,94 (t, J = 1,77 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 5,90 (s, 1H) 4,82 (dd, J = 1,52, 6,82 Hz, 1H) 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2H) 2,13 (s, 3H) 1,48 - 1,59 (m, 2H) 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6H) 0,92 (t, 3H)	462,2

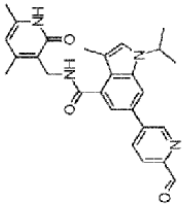
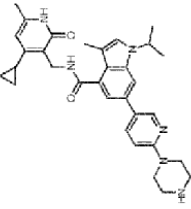
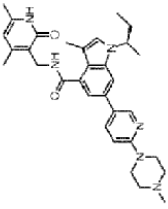
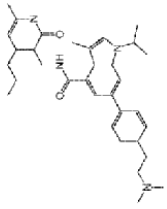
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
177		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (d, J = 11,87 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,86 - 5,03 (m, J = 7,07 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,48 - 3,59 (m, 4H), 2,44 (t, J = 4,93 Hz, 4H), 2,23 (d, J = 10,36 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (d, 6H)	531,4
178		3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,74 (s a, 4H), 2,96 (t, J = 4,55 Hz, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	592,2
179		3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1H), 8,53 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 8,12-8,21 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,86 - 5,03 (m, 1H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,49 - 3,58 (m, 4H), 2,37 - 2,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,55 (sxt, J = 7,53 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 0,92 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	559,7
180		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridazinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,00 - 11,70 (s a, 1H), 9,70 - 9,79 (m, 1H), 9,16 - 9,27 (m, 1H), 8,25 (t, J = 4,80 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,53, 5,56 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,53 - 2,59 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (sxt, J = 7,43 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 7,45 Hz, 3H)	458,3

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
181		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-fenil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,52 (s a, 1 H) 9,10 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J = 8,21, 2,15 Hz, 1 H) 8,25 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 1 H) 7,37 - 7,40 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 4,89 - 4,96 (m, 1 H) 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	
182		6-[3-(aminometil)fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	8,17 (s a, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,65 (s a, 1 H) 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,33 (s a, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,85 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 4,35 (s a, 1 H) 3,92 (s, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s a, 3 H) 1,44 (s a, 3 H)	457,3
183		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[5-(4-morfolinocarboxil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H) 9,07 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,92 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,69 (s a, 4 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 3,43 (s a, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	542,4
184		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H) 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,18 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,79 - 4,90 (m, 1 H) 4,41 (s a, 1 H) 4,40 (s a, 1 H) 3,41 3,57 (m, 4 H) 3,22-3,30 (m, 1 H) 2,62-2,90 (m, 4 H) 2,55 (s, 1 H) 2,17 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,13 (s, 3 H)	541,3

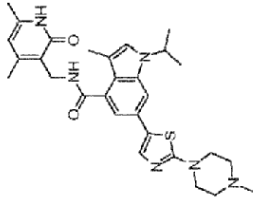
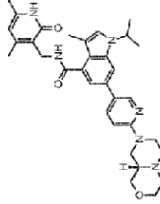
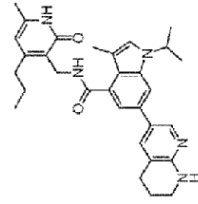
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
185		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-formil-3-piridinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 9,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H) 8,27 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 4,89 - 4,99 (m, 1 H) 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	457,2
186		N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,42 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,23 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 4,79 - 4,89 (m, 1 H) 4,54 (s a, 1 H) 4,53 (s a, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 4 H) 2,74-2,88 (m, 4 H) 2,15-2,23 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 0,94 - 1,01 (m, 2 H) 0,76 (d, J = 3,54 Hz, 2 H)	539,3
187		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 3,49 - 3,55 (m, 4 H) 2,40 - 2,44 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 0,73 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	541,6
188		6-(4-(2-(dimetilamino)etil)propil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H) 8,15 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,73 - 7,76 (m, 1 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,31 (d, J = 2,78 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,22 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,86 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 2,72 - 2,78 (m, 2 H) 2,55 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,47 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,14 - 2,23 (m, 9 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 0,94 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	527,1

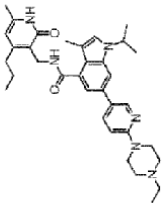
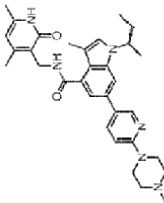
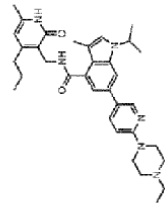
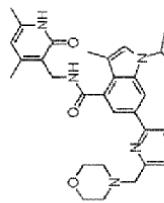
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
189		3,6-dibromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,81 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,77 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	495,8
190		N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-[4-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]-L-fenilalanina	12,61 (s a, 1 H) 11,49 (s a, 1 H) 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,32 (s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,82 - 4,90 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,12-4,08 (m, 1 H) 3,08-2,88 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	615,4
191		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	9,31 (s a, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) 8,39 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,97 (s a, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 3 H) 7,39 (s a, 2 H) 6,25 (s a, 1 H) 5,68 (s a, 2 H) 4,80-4,95 (m, 1 H) 4,42 (s a, 2 H) 2,34 (s a, 3 H) 2,22 (s a, 3 H) 2,15 (s a, 3 H) 1,44 (s a, 6 H); añadido con d-TFA	509,6
192		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5,6,7,8-tetra hidro-1[6-naftiridin-3-il]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H) 8,71 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J = 11,49, 1,64 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,88 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 3,05 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	484,3

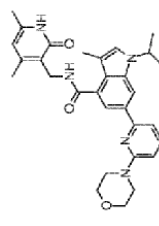
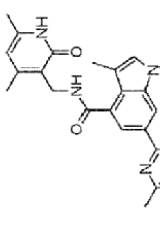
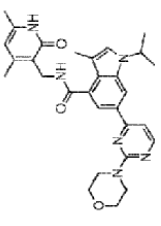
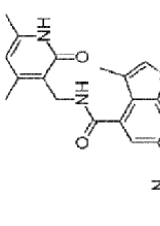
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
193		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,77 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 3,41 - 3,47 (m, 4 H) 2,41 - 2,47 (m, 4 H) 2,23 (s, 6 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H)	533,6
194		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(9aS)-hexahidropirazinol[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,44 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 4,24 (d, J = 12,63 Hz, 1 H) 4,14 (d, J = 11,62 Hz, 1 H) 3,78 - 3,82 (m, 1 H) 3,77 (s a, 1 H) 3,56 (td, J = 11,37, 2,27 Hz, 1 H) 3,19 (t, J = 10,48 Hz, 1 H) 2,80 - 2,95 (m, 2 H) 2,69 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 1 H) 2,14 - 2,27 (m, 9 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H)	569,5
195		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,09 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,14 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,83 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,37 (s a, 1 H) 4,35 (s a, 1 H) 3,30 (s a, 2 H) 2,76 (t, J = 6,06 Hz, 2 H) 2,56 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,78 - 1,85 (m, 2 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 1,43 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	512,4

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
196		6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metilil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,12 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 4 H) 2,55 (dd, J = 8,72, 6,95 Hz, 2 H) 2,44 - 2,49 (m, 4 H) 2,38 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,05 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	569,8
197		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 - 7,75 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 2,40 - 2,44 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,81 (dc, J = 9,85, 7,16 Hz, 2 H) 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 0,73 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	541,8
198		3-metil-1-(1-metilil)-6-[6-[4-(1-metilil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,12 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,84 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,37 (s a, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 3,46 - 3,55 (m, 4 H) 2,66 - 2,73 (m, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 6 H) 2,17 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 0,99 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	583,6
199		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilil)-6-[6-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,57 - 3,66 (m, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,87 (spt, J = 6,40 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	528,4

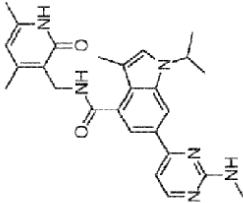
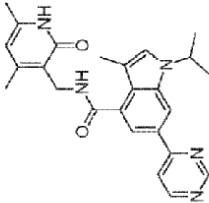
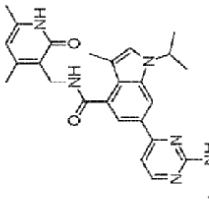
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
200		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,48 - 3,61 (m, 4 H), 3,70 - 3,83 (m, 4 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,86 (spt, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,30 - 7,43 (m, 2 H), 7,63 (t, J = 7,95 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,09 - 8,21 (m, 2 H), 11,46 (s, 1 H)	514
201		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-2-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,87 (spt, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	443
202		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,68 - 3,76 (m, 4 H), 3,76 - 3,86 (m, 4 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,92 (spt, J = 6,48 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,20 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H)	515
203		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (spt, J = 6,61 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,38 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 11,48 (s, 1 H)	

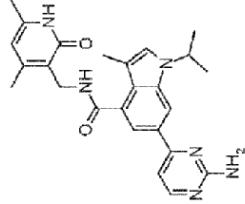
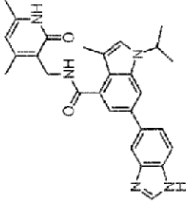
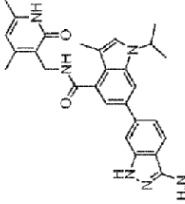
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
204		6-((4,6-dimetilamino)methyl)-2-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)methyl]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,25 (s, 9 H), 3,62 (s, 2 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,87 (spt, J = 6,36 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	
205		6-(6-amino-2-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)methyl]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,74 - 4,87 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,44 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 11,47 (s, 1 H)	444
206		6-[2-amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)methyl]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (d, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,53 - 3,79 (m, 8 H), 4,35 (d, J = 4,29 Hz, 2 H), 4,80 - 4,95 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,10 (s a, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 11,46 (s a, 1 H)	530

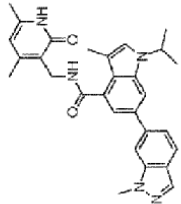
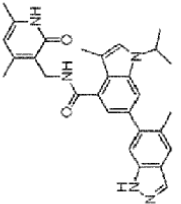
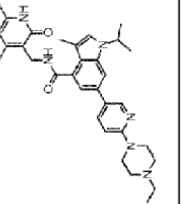
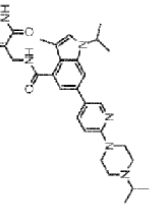
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
207		<p>[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-piridinilmetil-6-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,81 - 4,94 (spt, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)</p>	459,1
208		<p>N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,92 (spt, J = 6,65 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 8,42 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,80 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 9,19 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)</p>	430,0
209		<p>N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(etilamino)-4-pirimidinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida</p>	<p>1,17 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,34 - 3,45 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,86 (spt, J = 6,61 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)</p>	473,0

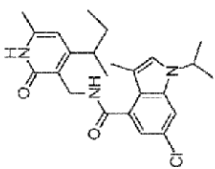
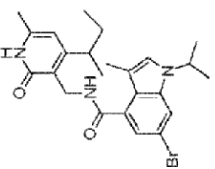
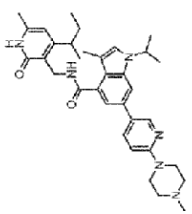
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
210		6-(2-amino-4-pirimidinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 7,25 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	445
211		6-(1H-bencimidazol-5-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,82 - 4,95 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,53-7,64 y 7,66-7,75 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,80 - 7,84 y 7,98 - 8,06 (m, 1 H), 8,20 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,47 (s a, 1 H), 12,45 (s a, 1 H)	
212		6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,89 (spt, J = 6,48 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 3 H), 7,50 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,37 (s a, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	483

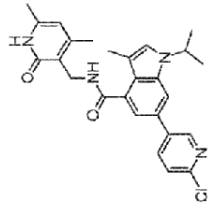
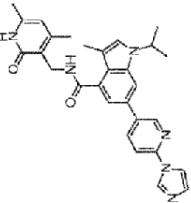
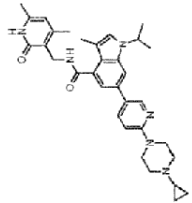
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
213		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,91 (spt, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	
214		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,78 (spt, J = 6,53 Hz, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,13 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H), 12,92 (s, 1 H)	
215		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,05 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,37 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 2,45 - 2,49 (m, 4 H), 3,49 - 3,55 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	541,6
216		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,01 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,53 - 2,57 (m, 4 H), 2,67 - 2,73 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	555,8

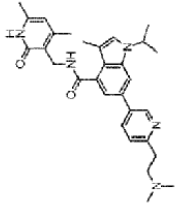
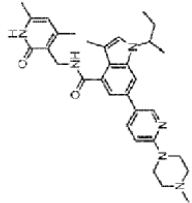
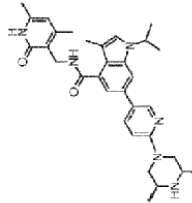
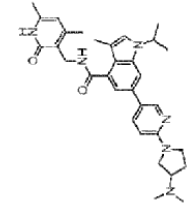
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
217		6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-N-([6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,79 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,11 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,50 (quin, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,14 (s, 6 H) 2,98 (c, J = 6,91 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,73 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,23 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	428,2
218		6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-([6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,79 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,11 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,33 - 1,44 (m, 6 H) 1,50 (quin, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, 6 H) 2,91 - 3,05 (m, 1 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,74 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,24 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	474,2
219		3-metil-1-(1-metiletil)-N-([6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	0,80 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,10 - 1,15 (m, 3H) 1,34 - 1,47 (m, 6 H) 1,51 (quin, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,10 - 2,28 (m, 9 H) 2,35 - 2,44 (m, 4 H) 3,01 (sxt, J = 6,92 Hz, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 4 H) 4,33 - 4,50 (m, 2 H) 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	569,4

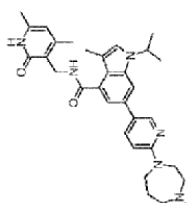
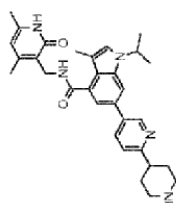
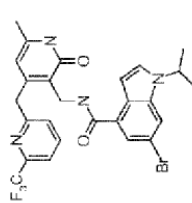
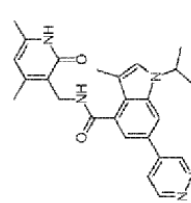
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
220		6-(6-cloro-3-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,36 - 1,52 (m, 6 H) 2,11 (s, 3H) 2,16-2,20(m,3H) 2,21 - 2,28 (m, 3 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,89 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,59 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,18 - 8,29 (m, 2 H) 8,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,49 (s, 1 H)	463,2
221		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 - 1,48 (m, 6 H) 2,11 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,22 - 2,30 (m, 3 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,84 - 4,97 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,91 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,22 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,49 (s, 1 H)	495,2
222		6-[6-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,34 - 0,49 (m, 4 H) 1,42 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,65 (tt, J = 6,57, 3,41 Hz, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,59 - 2,69 (m, 4 H) 3,42 - 3,56 (m, 4 H) 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,84 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	553,8

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
223		6-[(4,6-dimetilamino)metil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 2,11 (s, 3 H) 2,14 - 2,22 (m, 9 H) 2,24 (s, 3 H) 2,61 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,89 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,81 - 4,94 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,84 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 8,08, 2,53 Hz, 1 H) 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	500,3
224		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,72 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,40 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,80 (td, J = 7,26, 2,91 Hz, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,23 (d, J = 5,31 Hz, 6 H) 2,37 - 2,46 (m, 4 H) 3,46 - 3,56 (m, 4 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,60 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	541,7
225		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,00 - 1,07 (m, 6 H) 1,39 - 1,46 (m, 6 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,21 - 2,34 (m, 6 H) 2,70-2,82 (m, 2 H) 4,17 (dd, J = 12,25, 2,15 Hz, 2 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,83 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,89 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,15 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	541,4
226		6-[(3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-3-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,35 - 1,49 (m, 6 H) 1,75 - 1,88 (m, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 2,13-2,19 (m, 4 H) 2,20-2,27 (m, 9 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 3,14 (dd, J = 9,85, 8,34 Hz, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 3,61 (t, J = 8,59 Hz, 1 H) 3,71 (dd, J = 10,11, 7,07 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,83 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,14 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,48 (s, 1 H)	541,7

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
227		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,87 - 1,97 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3 H), 2,20 - 2,32 (m, 6 H), 2,59 - 2,72 (m, 2 H), 3,63 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 3,78 (s a, 2 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,76 - 4,89 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1H)	541,3
228		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-piperidinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) 1,55 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,14 - 2,29 (m, 5H), 2,35 (s a, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,64 (s a, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 6,77 (s a, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 2 H), 9,03 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 9,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H)	585
229		6-bromo-1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 4,27 (s, 2 H), 4,44 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,74 - 4,88 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,35 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,68 (s, 1 H)	461, 463
230		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,10-11,70 (s a, 1 H), 9,77 (dd, J = 1,26, 2,53 Hz, 1 H), 9,22 (dd, J = 1,14, 5,43 Hz, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 2,53, 5,56 Hz, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 2H), 5,87 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, 6H)	430,3

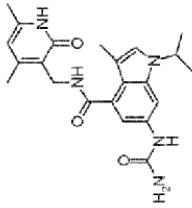
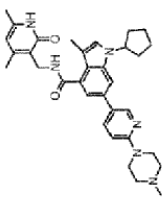
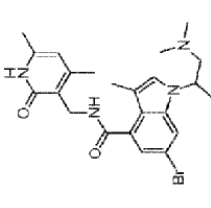
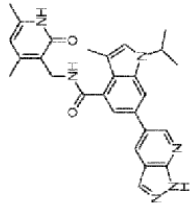
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
231		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	10,62 (s a, 1 H), 8,14 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,85 (s a, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 4,73 (dt, J = 6,7, 13,2 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	387,2
232		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	10,59 (s a, 1 H), 8,13 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,83 (s a, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 4,74 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	431,1
233		6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 3,75 - 3,87 (m, 2 H), 3,88 - 3,96 (m, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,17 - 5,32 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	458, 460

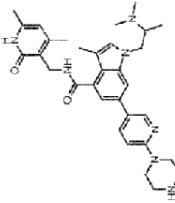
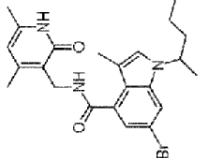
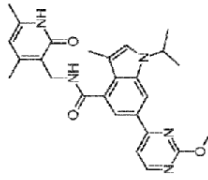
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
234		6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,06 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 4,44 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,75 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,52 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 11,67 (s a, 1 H)	496,3
235		6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,06 (s, 3 H), 4,46 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,83 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1 H), 5,45 (s, 3 H), 6,31 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,56 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 11,73 (s a, 1 H)	484,2
236		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 4,81 - 4,98 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H)	457,3

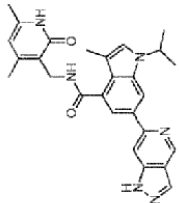
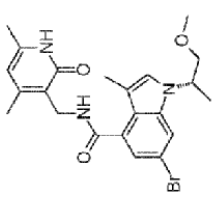
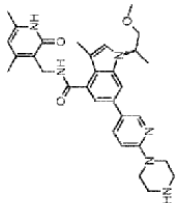
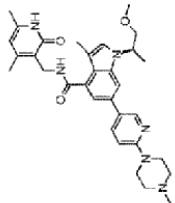
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
237		6-((aminocarbonil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-(1-metilet)-1H-indolo-4-carboxamida	1,39 (m, 6 H), 2,08 - 2,12 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,44 - 4,59 (m, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,98 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 11,46 (s, 1 H)	410,3
238		1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,66 - 1,89 (m, 6 H), 2,05 - 2,20 (m, 8 H), 2,25 (d, J = 7,07 Hz, 6 H), 3,49 - 3,58 (m, 4 H), 2,47 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,97 (quin, J = 6,88 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 - 8,21 (m, 1 H), 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)	553,8
239		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	(600 MHz, CLOROFORMO-d) 1,44 (d, J = 6,42 Hz, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,55 - 2,60 (m, 1 H) 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 4,57 (d, J = 5,29 Hz, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 12,53 (s, 1 H)	473,2 475,2
240		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,45 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 - 4,96 (m, J = 13,29, 6,59, 6,59, 6,59 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 2 H), 8,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,94 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H), 13,67 (s, 1 H)	469

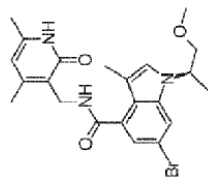
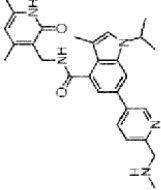
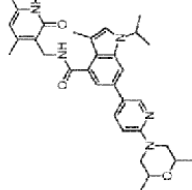
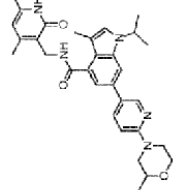
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
241		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,82 (d, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,75 - 2,84 (m, 4 H), 2,91 - 3,04 (m, 1 H), 3,39 - 3,50 (m, 4 H), 4,03 (dd, J = 14,40, 7,07 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 14,15, 7,07 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,17 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,48 (s a, 1 H)	556,7
242		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1-(pentan-2-il)-1H-indolo-4-carboxamida	0,76 - 0,86 (m, 3 H), 0,92 - 1,20 (m, 2 H), 1,36 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 1,63 - 1,86 (m, 2 H), 2,08 - 2,15 (m, 6 H), 2,19-2,26 (m, 3 H), 4,30 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,51 - 4,68 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	
243		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,92 (spt, J = 6,61 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 8,22 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 5,30 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	460,4

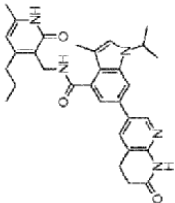
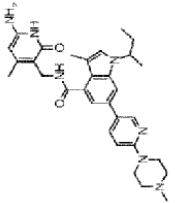
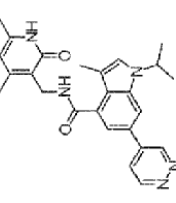
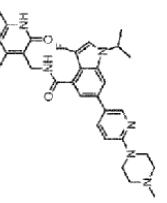
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
244		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1 H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,90 (spt, J = 6,61 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,27 - 8,35 (m, 2 H), 9,18 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H), 13,45 (s, 1 H)	469,4
245		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-[(1 R)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,33 - 1,40 (m, 3 H), 2,12 (d, J = 4,80 Hz, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 3,15 - 3,21 (m, 3 H), 3,49 - 3,65 (m, 2 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,73 - 4,90 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,26 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	460,2
246		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-[(1 S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,41 (m, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,77 - 2,83 (m, 3 H), 3,13 - 3,26 (m, 3 H), 3,41 - 3,48 (m, 3 H), 3,53 - 3,69 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,85 - 4,99 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,85 - 6,93 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 8,17 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,45 - 8,54 (m, 1 H)	543,7
247		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-3-metil-1-[(1 S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,41 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,23 (d, J = 4,04 Hz, 5 H), 2,39 - 2,45 (m, 4 H), 3,31 - 3,38 (m, 1 H), 3,47 - 3,70 (m, 6 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 - 4,99 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 8,19 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)	557,8

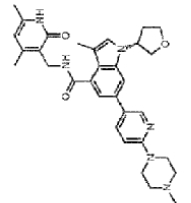
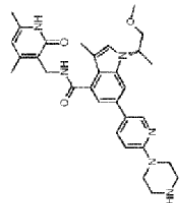
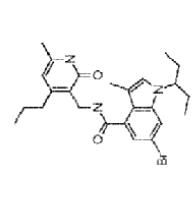
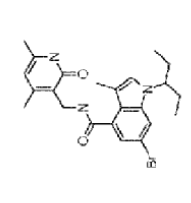
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
248		6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida	1,37 (m, 3 H), 2,12 (d, J = 4,55 Hz, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,50 - 3,66 (m, 2 H), 4,30 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,72 - 4,87 (m, 1 H), 5,80 - 5,92 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,26 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H)	460,2
249		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-[(metilamino)metil]-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,52 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,08 - 8,14 (m, 1 H) 7,86 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,89 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 3,78 (s, 2 H) 2,29-2,38 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H)	472,3
250		6-[6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,15 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,85 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 4,19 - 4,22 (m, 1 H) 4,17 (s, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 2,42 (dd, J = 12,63, 10,61 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,19 (s, 3 H) 1,18 (s, 3 H)	542,5
251		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-metil-4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,85 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 4,18 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 4,07 (s, 1 H) 3,93 (dd, J = 11,37, 2,27 Hz, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 2,82 (td, J = 12,25, 3,54 Hz, 1 H) 2,52 - 2,56 (m, 1 H) 2,22 - 2,26 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,18 (d, J = 6,32 Hz, 3 H)	528,3

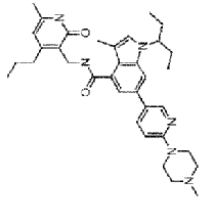
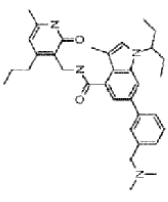
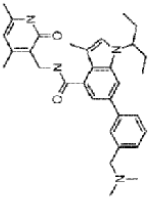
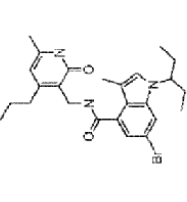
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
252		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,44 (s a, 1 H) 10,53 (s a, 1 H) 8,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 8,01 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,88 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,37 (s a, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 2,98 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,53 - 2,57 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,12 (s, 3H) 1,53-1,62(m,2H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 0,94 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	526,2
253		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	10,47 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,98 (s a, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,71 - 7,74 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,76 (s, 2 H) 5,16 (s a, 1 H) 4,57 - 4,65 (m, 1 H) 4,26 (s a, 1 H) 4,25 (s a, 1 H) 3,52 (s a, 4 H) 2,42 (s a, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,81 (td, J = 7,20, 3,03 Hz, 2 H) 1,41 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 0,73 (t, J = 7,20 Hz, 3 H)	542,6
254		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,10-11,70 (s a, 1 H), 9,77 (dd, J = 1,26, 2,53 Hz, 1H), 9,22 (dd, J = 1,14, 5,43 Hz, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 2,53, 5,56 Hz, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 2H) 5,87 (s, 1 H), 4,96 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (d, 6H)	430,3
255		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-fluoro-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (d, J = 11,87 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,16 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,86 - 5,03 (m, J = 7,07 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,48 - 3,59 (m, 4H), 2,44 (t, J = 4,93 Hz, 4H), 2,23 (d, J = 10,36 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (d, 6H)	531,4

(continuación)

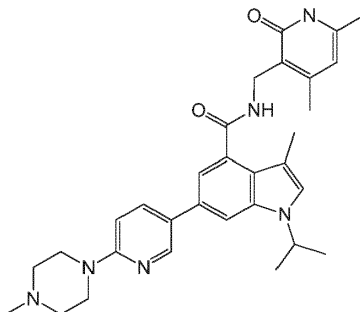
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
256		(R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	2,02 - 2,13 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 2,19 - 2,28 (m, 6 H), 2,37 - 2,49 (m, 5 H), 3,45 - 3,59 (m, 4 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,33 (dd, J = 7,96, 5,68 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	555,6
257		(S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,34 - 1,48 (m, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,76 - 2,86 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 3,40 - 3,48 (m, 4 H), 3,53 - 3,69 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 - 4,98 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,87 - 7,96 (m, 1 H), 8,17 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,44 - 8,54 (m, 1 H)	543,5
258		6-bromo-1-(1-etilpropil)-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,33 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 4,21 - 4,29 (m, 1 H) 2,56-2,55 (m, 2 H) 2,14 (d, J = 9,85 Hz, 6 H) 1,74-1,82 (m, 4 H) 1,55 (s a, 2 H) 0,94 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,64 (t, J = 7,07 Hz, 6 H)	486,3
259		6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1-(1-etilpropil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 8,26 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,31 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 4,23 - 4,29 (m, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (d, J = 11,62 Hz, 6 H) 1,73 - 1,83 (m, 4 H) 0,64 (t, J = 7,33 Hz, 6 H)	458,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
260		1-(1-ethylpropil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,75 (s a, 1 H) 7,11-7,26 (m, 2 H) 6,93 (s a, 1 H) 5,90 (s a, 1 H) 4,37 (s a, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 4 H) 2,36-2,45 (m, 6 H) 2,10 - 2,25 (m, 9 H) 1,81 (s a, 4 H) 1,58 (s a, 2 H) 0,94 (s a, 3 H) 0,67 (s a, 6 H)	583,8
261		6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-(1-etilpropil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,37 (s a, 1 H) 7,39 - 7,58 (m, 7 H) 6,95 (s a, 1 H) 5,89 (s a, 1 H) 4,66 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,16 (s a, 1 H) 3,53 (s a, 2 H) 2,68-2,18 (m, 2 H) 2,31 (s a, 9 H) 2,09 (s a, 3 H) 1,80-1,96 (m, 4 H) 1,60-1,72 (m, 2 H) 0,98-1,09 (m, 3 H) 0,79 (d, J = 6,06 Hz, 6 H)	541,2
262		6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-etilpropil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 8,23 (s a, 1 H) 7,78 (s a, 1 H) 7,61 (s a, 2 H) 7,40 (s a, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 3 H) 5,87 (s a, 1 H) 4,33-4,45 (m, 3 H) 3,47 (s a, 2 H) 2,24 (s a, 3 H) 2,18 (s a, 9 H) 2,11 (s a, 3 H) 1,75-1,90 (m, 4 H) 0,68 (s a, 6 H)	513,4
263		6-bromo-1-(1-etilpropil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,33 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 4,21 - 4,29 (m, 1 H) 2,58-2,55 (m, 2 H) 2,14 (d, J = 9,85 Hz, 6 H) 1,74-1,82 (m, 4 H) 1,55 (s a, 2 H) 0,94 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,64 (t, J = 7,07 Hz, 6 H)	486,3

Ejemplo 264

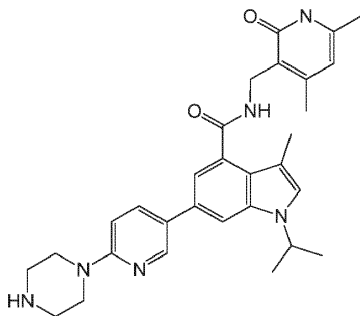
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida



- 5 A una solución agitada de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (2 g, 4,65 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (1,55 g, 5,12 mmol) seguido de una solución de carbonato sódico (1,23 g, 11,62 mmol) en agua (10 ml) y el contenido se desgasificó con argón durante 30 min. Después de eso se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (326 mg, 0,464 mmol) y el contenido se desgasificó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto (2,8 g). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyente: MeOH al 0-10 %: DCM), y el producto obtenido se trituró adicionalmente con éter dietílico (100 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, 50 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,493 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,092 (s, 3H), 2,286 (s, 3H), 2,409 (s, 3H), 2,424 (s, 3H), 2,632 (s, 4H), 3,621 (s, 4H), 4,603-4,685 (m, 3H), 5,880 (s, 1 H), 6,606 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,016 (s, 1 H), 7,261 (s, 1 H), 7,433 (s, 1 H), 7,675 - 7,704 (dd, J = 9 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 8,425 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 11,699 (s a, 1 H); CLEM (EN+): 525,23 [M-H].

Ejemplo 265

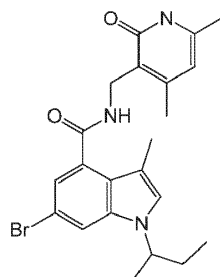
- 20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida



- 25 Se pusieron 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (1,9 g, 4,42 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (1,277 g, 4,42 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (2,81 g, 13,25 mmol) en un recipiente a presión de 150 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10,00 ml). La suspensión se agitó y se desgasificó en una atmósfera de N₂ durante 15 min. (emulsión). A continuación se añadió en un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,361 g, 0,442 mmol) y se desgasificó durante 2 min. El matraz de reacción se cerró herméticamente y el contenido se calentó a reflujo durante 2 h. La suspensión se filtró, y dioxano se retiró al vacío. El aceite resultante se repartió entre 300 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, y las fases se separaron. Se añadió carbono decolorante, y después de 10 min, la fase orgánica se filtró a través de un lecho corto de sílice. Se añadieron 300 ml de HCl 1 M y se neutralizó con NaOH (a pH ~9). Los contenidos se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se suspendió en éter dietílico y se filtró. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (950 mg, rendimiento del 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s a, 1 H), 8,52 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 2,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,85 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,49 - 3,63 (m, 4H), 2,81 - 3,02 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6H); CLEM = 513,3 (MH+).

Ejemplo 266

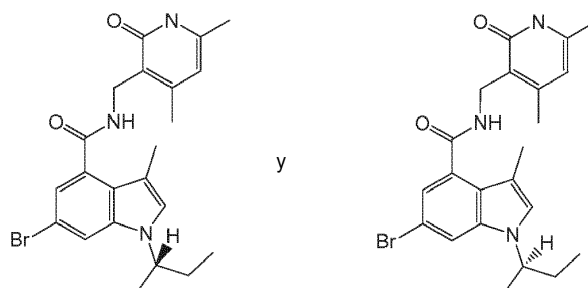
6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



Se añadieron secuencialmente en un matraz de reacción ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (1,33 g, 4,29 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (1,213 g, 6,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,875 g, 6,43 mmol), EDC (1,233 g, 6,43 mmol), seguido de DMSO (30 ml, mediante una jeringa) y después N-metilmorfolina (1,886 ml, 17,15 mmol, mediante una jeringa). Los contenidos se cerraron herméticamente y se agitaron a temperatura ambiente y los sólidos se disolvieron gradualmente. Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 32 h, y después se diluyeron lentamente en 220 ml de hielo-agua con agitación. Los contenidos se agitaron durante 10 min, y después se dejaron reposar durante 10 min más. Los contenidos se filtraron y el sólido filtrado se lavó con más cantidad de agua (50 ml). Después, el sólido se secó al aire durante 10 min, y después en una estufa de vacío a 50 °C durante 23 h en total. El producto se recogió como 1,75 g (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,69 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,77 (dc, J = 10,29, 7,09 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 9,09 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 4,30 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,43 - 4,56 (m, 1H), 5,86 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H); CLEM = 444,1 (MH⁺).

Ejemplos 267 y 268

(S)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (Ej. 267) y (R)-6-Bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (Ej. 268)

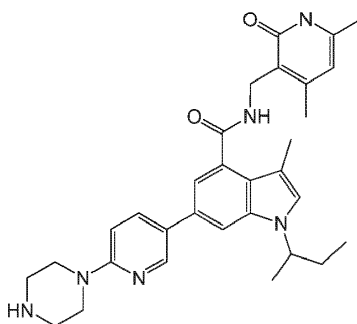


Se resolvió 6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (mezcla racémica, 1,9 g) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, 50 mm x 250 mm, detección UV: 240 nM, caudal: 100 ml/min, T = 20 °C, eluyente: 60:40:0,1 de *n*-heptano:etanol:isopropilamina (isocrático)). Para cada realización se disolvieron 100 mg del compuesto racémico en 30 volúmenes (3,0 ml) de etanol caliente con unas gotas de isopropilamina añadidas. Se realizaron un total de 19 realizaciones. Se observó la resolución inicial para cada realización. El isómero que eluyó en 8,3-10,1 min se recogió (tras la concentración) en forma de un sólido de color blanco, que se secó a 50 °C (< 5 mm de Hg), proporcionando 901 mg, y se determinó que será el isómero S* (Ej. 267; HPLC quiral: >99,5 % de e.e. (no se detectó isómero R). El isómero que eluyó en 10,8-13,0 min se recogió en forma de un sólido de color blanco, que se secó a 50 °C (<5 mm de Hg), proporcionando 865 mg, y se determinó que era el isómero R* (Ej. 268; HPLC quiral: 99,2 % de e.e.; 0,4 % de isómero S detectado). RMN ¹H y CLEM fueron coherentes con el racemato precursor.

* La configuración absoluta se determinó por una síntesis independiente de cada enantiómero de los alcoholes homocirales disponibles en el mercado correspondientes a través de una reacción de Mitsunobu. Las asignaciones estereoquímicas también fueron coherentes por análisis de dicroísmo circular vibracional (VCD).

Ejemplo 269

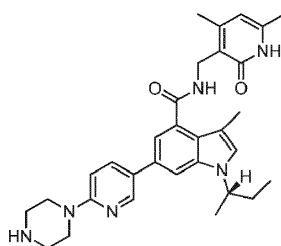
1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida



5 En un vial de reacción se añadieron secuencialmente 6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (0,15 g, 0,338 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,127 g, 0,439 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (0,287 g, 1,350 mmol) seguido de 1,4-Dioxano (3 ml) y agua (0,75 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de N₂ desgasificando durante 10 min, y después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,028 g, 0,034 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente, se puso en un bloque de calor a 95 °C, y se agitó durante 1,5 h. Los contenidos se retiraron del calentamiento y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La fase ac. se retiró del fondo del vial de reacción a través de una pipeta. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (20 ml) seguido de la adición de 0,2 g cada vez de resina de Tiol-3 Silicycle y gel de sílice. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se secó a alto vacío durante 1 h. Los contenidos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (cargados en seco, eluyente: A: Diclorometano, B: 10 % (amoníaco 2 M en Metanol) en Cloroformo, Gradiente B: 8-95 %). El sólido obtenido se concentró en TBME y se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 18 h. El producto se recogió como 129 mg (70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,80 (dc, J = 10,07, 7,08 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,14 - 2,19 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,76 - 2,85 (m, 4H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,54 - 4,67 (m, 1H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 11,48 (s a, 1 H) ; CLEM MH+ =527,3.

Ejemplo 270

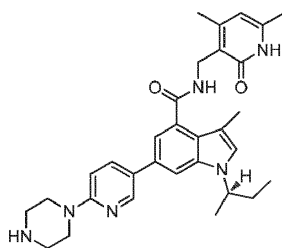
20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida



25 En un vial para microondas de 30 ml se añadieron (S)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (85 mg, 0,293 mmol), 1,2-Dimetoxietano (DME) (3 ml), agua (1,000 ml) y carbonato sódico (0,338 ml, 0,675 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujeando nitrógeno. Se añadió un aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,70 mg, 0,018 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se irradió (microondas) a 140 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (eluyente: ACN al 25 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 % a ACN al 60 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando 91 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 - 0,78 (m, 3H), 1,37 - 1,44 (m, 3H), 1,75 - 1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,22 - 2,27 (m, 3H), 2,77 - 2,85 (m, 4H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 4,56 - 4,68 (m, 1H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1H); CLEM: 527,8 (MH+).

Ejemplo 271

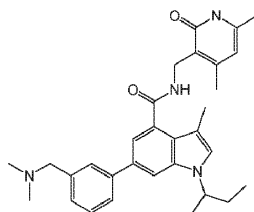
35 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida



En un vial para microondas de 30 ml se añadieron (R)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (85 mg, 0,293 mmol), 1,2-Dimetoxietano (DME) (3 ml), agua (1,000 ml) y carbonato sódico (0,338 ml, 0,675 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujeando nitrógeno. Se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,70 mg, 0,018 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se irradió (microondas) a 140 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (eluyente: ACN al 25 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 % a ACN al 60 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando 90 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,81 (td, J = 7,14, 2,91 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,15 - 2,20 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 4H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,54 - 4,68 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1H); CLEM: 527,7 (MH+).

Ejemplo 272

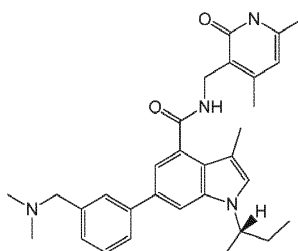
15 1-(sec-Butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



En un vial de reacción se añadieron secuencialmente 6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (0,15 g, 0,338 mmol), clorhidrato de N,N-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (0,131 g, 0,439 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (0,287 g, 1,350 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (4 ml) y agua (0,75 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de N₂ desgasificando durante 10 min, y después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,028 g, 0,034 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente, se puso en un bloque de calor a 95 °C y se agitó durante 1,5 h. Los contenidos se retiraron del calentamiento y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La fase ac. se retiró del fondo del vial de reacción a través de una pipeta. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (20 ml) seguido de la adición de 0,2 g cada vez de resina Tiol-3 Silicycle y gel de sílice. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se secó a alto vacío durante 1 h. Los contenidos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (cargado en seco, eluyente: A: Diclorometano, B: 10 % (amoníaco 2 M en Metanol) en Cloroformo; Gradiente B: 8-95 %). El sólido obtenido se concentró en TBME, proporcionando una espuma, y se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 18 h. El producto se recogió como 116 mg (65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,82 (dc, J = 9,85, 7,16 Hz, 2H), 2,08 - 2,12 (m, 3H), 2,15 - 2,21 (m, 9H), 2,24 (s, 3H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,57 - 4,70 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,30 (s, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,26 Hz, H), 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 11,47 (s, 1H); CLEM M+H = 499,3.

Ejemplo 273

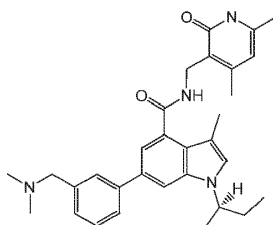
35 6-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-1H-indolo-4-carboxamida



Se agitaron (S)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol), N,N-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina,HCl (100 mg, 0,34 mmol) y paladio tetraquis (26 mg, 0,023 mmol) en DMF/agua (3 ml:1 ml) durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (220 mg, 0,68 mmol) y la mezcla insoluble se irradió (microondas) a 150 °C durante 15 min. Los contenidos se evaporaron, se disolvieron en DCM/MeOH (1:1), se absorbieron previamente sobre gel de sílice y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de 0 a 80:20:2 en DCM). El producto aislado se trató en primer lugar con EtOAc junto con algunos hexanos. Después, el producto se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (columna 30 x 100 Varian Polaris C18, eluyente: gradiente al 10-80 % de MeCN en agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron, la mayor parte del disolvente se evaporó, y se añadió una solución sat. de NaHCO₃. Los sólidos que se formaron se filtraron, se secaron al aire durante 15 min, y se secaron en una estufa de vacío durante una noche. El producto sólido se recogió como 87 mg (75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,38 (s a, 1 H), 8,23 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,40 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 4,59 - 4,68 (m, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 3,46 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 0,74 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); CLEM: 499,4 (MH⁺).

Ejemplo 274

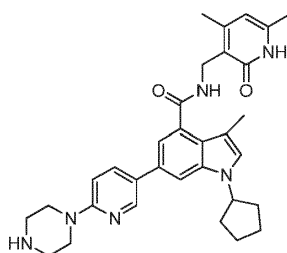
6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*R*)-1-metilpropil]-1*H*-indolo-4-carboxamida



Se agitaron (R)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol), N,N-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina,HCl (100 mg, 0,34 mmol) y paladio tetraquis (26 mg, 0,023 mmol) en DMF/agua (3 ml:1 ml) durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (220 mg, 0,68 mmol) y la mezcla insoluble se irradió (microondas) a 150 °C durante 15 min. Los contenidos se evaporaron, se disolvieron en DCM/MeOH (1:1), se absorbieron previamente sobre gel de sílice y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de 0 a 80:20:2 en DCM). El producto aislado se trató en primer lugar con EtOAc junto con algunos hexanos. Después, el producto se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (columna 30 x 100 Varian Polaris C18, eluyente: gradiente al 10-80 % de MeCN en agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron, la mayor parte del disolvente se evaporó, y se añadió una solución sat. de NaHCO₃. Los sólidos que se formaron se filtraron, se secaron al aire durante 15 min y se secaron en una estufa de vacío durante una noche. El producto sólido se recogió como 85 mg (75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,48 (s, 1 H) 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,60 - 7,66 (m,2 H) 7,41 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,25 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,60 - 4,68 (m, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 3,49 (s a, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,19 (d, J = 8,84 Hz, 9 H) 2,11 (s, 3 H) 1,77 - 1,88 (m,2 H) 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 0,74 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); CLEM: 499,4 (MH⁺).

Ejemplo 275

1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida



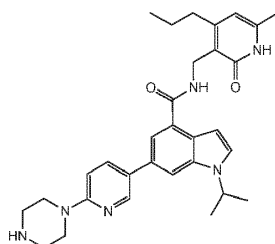
En un vial para microondas de 30 ml se añadieron 6-bromo-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (80 mg, 0,175 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (65,9 mg, 0,228 mmol), 1,2-Dimetoxietano (DME) (3 ml), agua (1,000 ml) y carbonato sódico (0,263 ml, 0,526 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujando nitrógeno. Se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,45 mg, 0,014 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se irradió (microondas) a

140 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (eluyente: ACN al 25 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 % a ACN al 60 %/H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando 72 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,89 (m, 6H), 2,08 - 2,19 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,76 - 2,84 (m, 4H), 3,40 - 3,48 (m, 4H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H); CLEM: 539,8 (MH⁺).

Algunos ejemplos se prepararon como anteriormente a partir de un ácido borónico (o boronato) que contenía una amina Boc-prottegida. Estos ejemplos requirieron la eliminación del grupo protector Boc para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 276

1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida

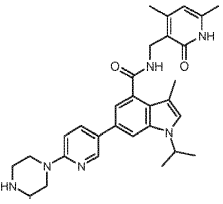
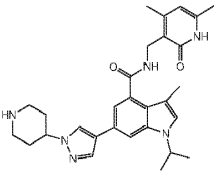
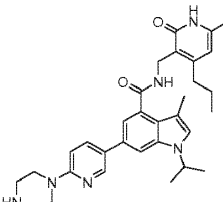
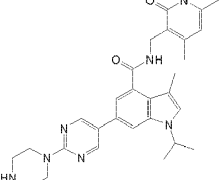


A una suspensión de 4-{5-[1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinil}-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (70 mg, 0,112 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se filtró. El sólido se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, (9:1 MeOH/NH₄OH) del 0 al 15 %/CH₂Cl₂), dando 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida (51 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (m, 3 H), 1,47 (d, J = 4,00 Hz, 6H), 1,53 - 1,60 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 3,51 - 3,59 (m, 4 H), 4,40 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,93 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,28 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). MS: (M+H)⁺=527,2.

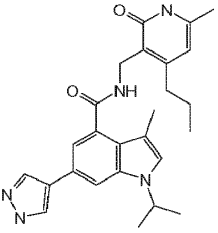
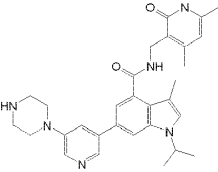
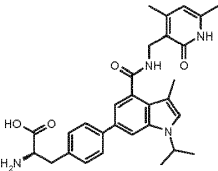
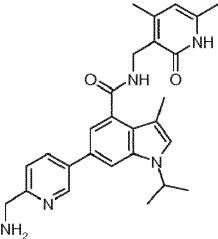
Los Ejemplos 277 - 285 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para los Ejemplos 276 o variaciones rutinarias de los mismos, partiendo del material N-Boc protegido requerido:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
277		1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,94 (m, 3 H), 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,54 - 1,63 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,04 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,64 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,87 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,70 - 7,83 (m, 3 H), 8,18 (t, J = 5,05 Hz, 1 H)	554,4

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
278		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(3-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 3,49 - 3,55 (m, 4 H) 2,40 - 2,44 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,41 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 0,73 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	527,3
279		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,42 (m, 6 H), 1,81 (cd, J = 11,96, 4,04 Hz, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 3,05 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 4,18 (tt, J = 11,49, 4,04 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,78 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,03 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H)	501,1
280		6-metil-3-[(2-{3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-il}-2-oxoetil)amino]-4-propil-2(1H)-piridinona	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,56 (ct, J = 7,56, 7,36 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 2,77 - 2,90 (m, 4 H), 3,42 - 3,51 (m, 4 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,84 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,49 (s a, 1 H)	541,5
281		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H), 8,75 (s, 2 H), 8,13 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,71 (m, 4 H), 2,77 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	514,2

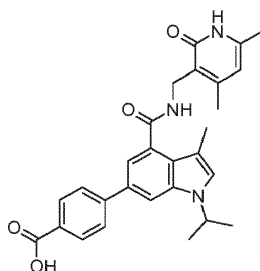
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆ δ ppm	EM(EN) [M+H] +
282		3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1 H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida	12,85 (s a, 1 H), 11,49 (s a, 1 H), 8,01 (t, J = 5,2 Hz, 3 H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 4,78 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 2,11 (m, 6 H), 1,57 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,94 (m, 3 H)	446,0
283		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,20 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,91 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,19 (m, 4 H), 2,88 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	513,3
284		4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]-L-fenilalanina	11,48 (s a, 1 H) 8,18 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,89-4,82 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,85 (s a, 1 H) 2,97 - 3,22 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	515,3
285		6-[6-(aminometil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,79-7,76 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 6,53 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 5,87 (s a, 1 H) 4,88-4,75 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 2,81 (d, J = 4,29 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,32 Hz, 6 H)	458,3

Algunos ejemplos se prepararon como anteriormente a partir de un ácido borónico (o boronato) que contenía un éster alquílico. Estos ejemplos requirieron saponificación del éster para proporcionar los ácido carboxílicos correspondientes.

5 Ejemplo 286

Ácido 4-[4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoico



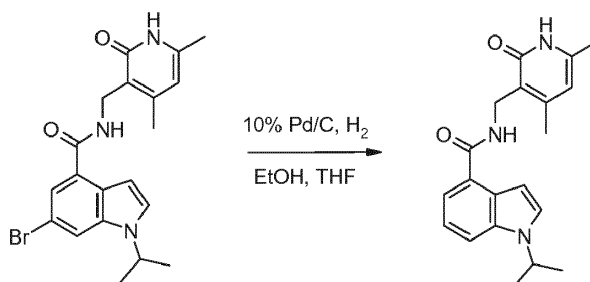
5 A una solución de 4-[[4-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo (30 mg, 0,062 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (1 ml) se le añadió NaOH 3 N (0,031 ml, 0,185 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 12 h, momento en el que se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con hielo ácido-agua para llevar un pH a 6. El sólido se filtró y se lavó varias veces con agua y una mezcla 8:2 de (pH 2) hielo-agua:MeOH ácido. La purificación por HPLC de fase inversa Gilson (10-80 %, acetoneitrilo/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm DI S-5 um, columna 12 nM 7 minutos) proporcionó el compuesto del título (12 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 39,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 11,48 (s a, 1 H) 8,23 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 8,34 Hz, 3 H) 7,87 - 7,94 (m, 4 H) 7,38 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,91 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). EM(EN) [M+H]⁺ 486,1.

Los Ejemplos 287 - 288 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 286, o variaciones de rutina de los mismos, partiendo del éster alquílico requerido:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
287		ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]benzoico	13,07 (s a, 1 H) 11,49 (s a, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,23 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,59 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,98-4,95 (m, 1 H) 4,38 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,56 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3H) 1,54-1,62 (m, 2 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	500,1
288		ácido 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridincarboxílico	13,22 (s a, 1 H) 11,51 (s a, 1 H) 9,11 (s a, 1 H) 8,31 - 8,38 (m, 1 H) 8,23 (s a, 1 H) 8,12 (s a, 1 H) 8,02 (s a, 1 H) 7,42 (s a, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 5,91 (s a, 1 H) 4,88-4,98 (m, 1 H) 4,38 (s a, 2 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 2,19 (s a, 3 H) 2,12 (s a, 3 H) 1,54 - 1,62 (m, 2 H) 1,46 (s a, 6 H) 0,90-0,99 (m, 3 H)	501,1

15 Ejemplo 289

N-[[4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida



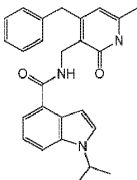
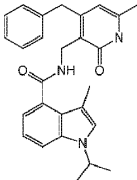
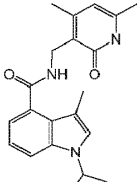
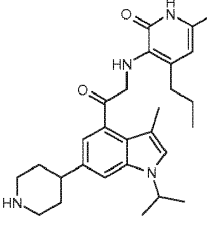
En un matraz en una atmósfera de N₂ se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,028 g, 0,026 mmol) y etanol (1 ml) (a catalizador húmedo). Después, el matraz se cargó con 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (0,11 g, 0,264 mmol), etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de N₂, después se evacuó, se rellenó con H₂ (globo) y se agitó durante una noche.

5 Después, la reacción se puso de nuevo en una atmósfera de N₂ y se diluyó con metanol al 10 %/diclorometano. Se añadió Celite y la mezcla se agitó durante 15 min, se filtró a través de una fase de Celite, se lavó con metanol al 10 %/diclorometano, y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido y acetonitrilo (con ácido trifluoroacético al 0,1 % y se purificó por HPLC prep. Gilson (Sunfire 30 x 75 mm; Gradiente B: 15-75 %; A: agua + TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,1 %). El residuo resultante se disolvió en metanol al 10 %/diclorometano y se trató con una

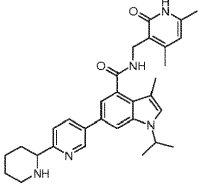
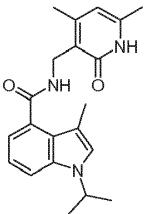
10 resina de carbonato Silicycle (1,5 g). La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró a través de Celite, se lavó con metanol al 10 %/diclorometano, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con metil-t-butil éter. Los disolventes se retiraron a través de una corriente de N₂ y los sólidos se secaron en una estufa de vacío a 45 °C durante 18 h, dando N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (56 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 - 1,48 (m, 6 H) 2,09 - 2,15 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,79 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,08 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 11,54 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 338,6.

15

Los Ejemplos 290 - 295 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 289, o variaciones de rutina de los mismos, partiendo del 6-haloindol, alqueno o amina CBz-protégida requeridos:

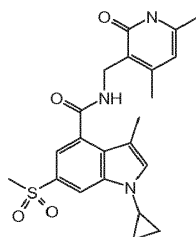
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
290		N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida	11,60 (s a, 1 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H) 7,66 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,14 - 7,31 (m, 6 H) 6,85 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 4,80 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H)	413,9
291		N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,55 (s, 1 H) 8,08 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 6 H) 7,04 - 7,08 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 5,79 (s, 1 H) 4,72 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,41 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H)	427,8
292		1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s a, 1 H) 7,99 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,06 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,86 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,07 - 2,16 (m, 8 H) 1,76-1,86 (m, 4 H) 1,69 (d, J = 3,54 Hz, 2 H)	378,3
293		6-metil-3-((2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piperidinil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4-propil-2(1H)-piridinona	0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,48 - 1,64 (m, 4 H), 1,68 (s a, 2 H), 2,12 (s, 6 H), 2,54 (m, 4 H), 3,01 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 3,16 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,70 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,93 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H)	463,1

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
294		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-piperidinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,51 -1,53 (d, 6 H) 1,82-1,84 (m, 3 H) 1,99 - 2,05 (m, 2 H) 2,24 - 2,26 (d, J = 7,83 Hz, 6 H) 2,26 - 2,31 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 3,52 - 3,55 (m, 1 H) 4,36 - 4,49 (m, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 4,83 - 4,89 (m, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,52 - 7,54 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,19 - 8,22 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H) 8,99 - 9,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H)	512,3
295		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H) 7,99 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 6,32 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,71 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H)	352,2

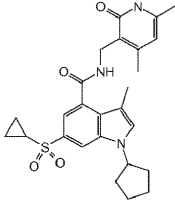
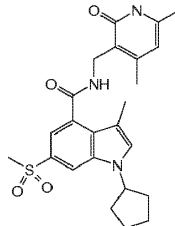
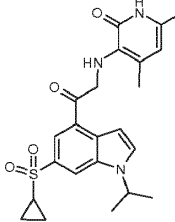
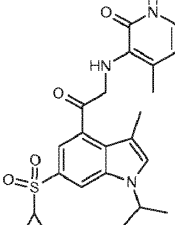
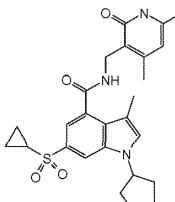
Ejemplo 296

1-Ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida

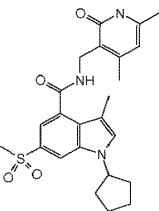


- 5 En un vial en una corriente de N₂ se añadió trifluorometanosulfonato de sobre (II) (0,084 g, 0,233 mmol), metanosulfonato sódico (0,056 g, 0,467 mmol), DMSO (1,3 ml), y N,N-dimetiletildiamina (0,053 ml, 0,490 mmol). La reacción de color azul intenso se agitó durante 5 min, y después se añadió 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (0,10 g, 0,233 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 3 h, momento en el que se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con THF al 30 %/EtOAc (2 x) (necesario calentar para separar la emulsión). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de Celite y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna (columna de sílice de 12 gramos Isco GOLD; gradiente B: 5-85 %; A: diclorometano, B: 10 % (amoniaco 2 M en MeOH) en cloroformo) proporcionó 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida (83 mg, 0,184 mmol, rendimiento del 79 %)
- 10 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,50 (s, 1 H), 8,38 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,52 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,09 (m, 2 H), 0,96 (m, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 427,8.

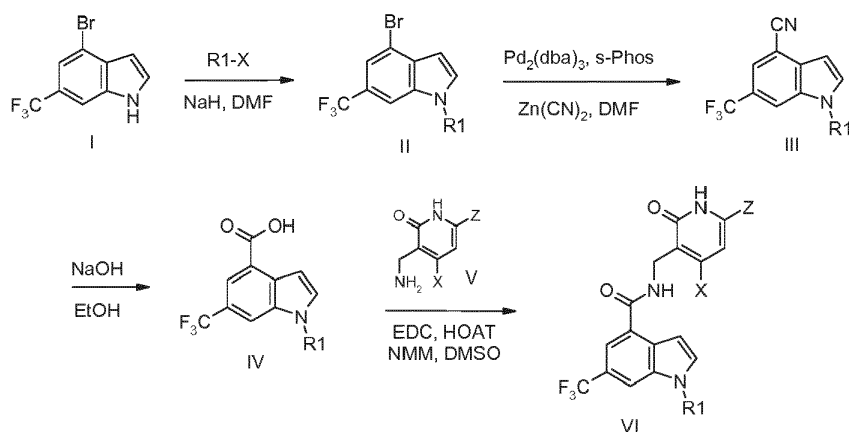
20 Los Ejemplos 297 - 302 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 296, o variaciones de rutina de los mismos, partiendo del 6-bromoindol requerido:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
297		1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H), 8,39 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,03 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (m, 8 H), 1,81 (m, 4 H), 1,74 (m, 2 H), 1,13 (m, 2 H), 1,00 (m, 2 H)	481,9
298		1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s, 1 H), 8,36 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,01 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (m, 8 H), 1,78 (m, 6 H)	455,9
299		3-({2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil}amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona	0,93 - 1,06 (m, 2 H), 1,11 - 1,25 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 - 2,98 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,99 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,49 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,57 (s a, 1 H)	442,0
300		3-({2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil}amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona	1,00 (dd, J = 7,71, 2,65 Hz, 2 H), 1,13 (dd, J = 4,67, 2,40 Hz, 2 H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,76 - 2,95 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,91 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,40 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H)	455,9
301		1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s, 1 H), 8,39 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,03 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (m, 8 H), 1,81 (m, 4 H), 1,74 (m, 2 H), 1,13 (m, 2 H), 1,00 (m, 2 H)	481,9

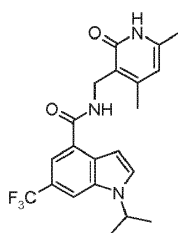
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
302		1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s, 1 H), 8,36 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,01 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (m, 8 H), 1,78 (m, 6 H)	455,9

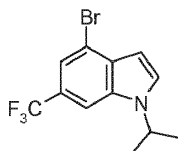
Esquema 2

**Ejemplo 303**

5 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida



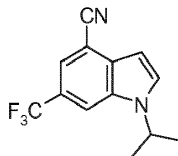
a) 4-Bromo-1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indol



10 A una solución de 4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indol (1 g, 3,79 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (0,182 g, 4,54 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 2-bromopropano (0,533 ml, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (Gel de Sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos), dando el compuesto del título (460 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,56 - 1,61 (m, 6 H), 4,66 - 4,79 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H). MS: (M+H)⁺=306,2.

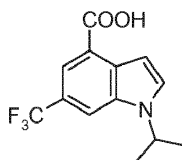
15

b) 1-Isopropil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carbonitrilo



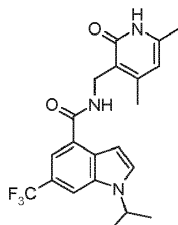
En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 4-bromo-1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indol (330 mg, 1,078 mmol), dicianocinc (146 mg, 1,240 mmol), DMF (4 ml) y agua (0,040 ml), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujeando N₂. Se añadieron s-Phos (48,7 mg, 0,119 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (49,4 mg, 0,054 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió NaOH 1 N (3 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (Gel de Sílice, EtOAc del 0 al 70 %/hexanos), dando el compuesto del título (210 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,61 (m, 6 H), 4,79 (spt, J = 6,69 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H). MS: (M+H)⁺=253,2.

c) Ácido 1-isopropil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxílico



A una solución de 1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carbonitrilo (180 mg, 0,714 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico al 10 % (5 ml, 0,714 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró para retirar EtOH y la fase acuosa se acidificó usando HCl 1 N a ~pH 4. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío, dando el compuesto del título (167 mg, 86 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 - 1,60 (m, 6 H), 4,96 - 5,13 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 13,15 (s a, 1 H). MS: (M+H)⁺=272,0.

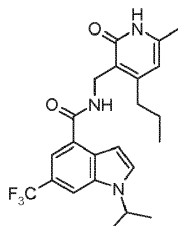
d) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida



A una solución de ácido 1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxílico (40 mg, 0,147 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se le añadieron 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (41,7 mg, 0,221 mmol), N-metilmorfolina (0,065 ml, 0,590 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40,1 mg, 0,295 mmol) y EDC (56,5 mg, 0,295 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío, dando el compuesto del título (39 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (m, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,99 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,45 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H). MS: (M+H)⁺=406,1.

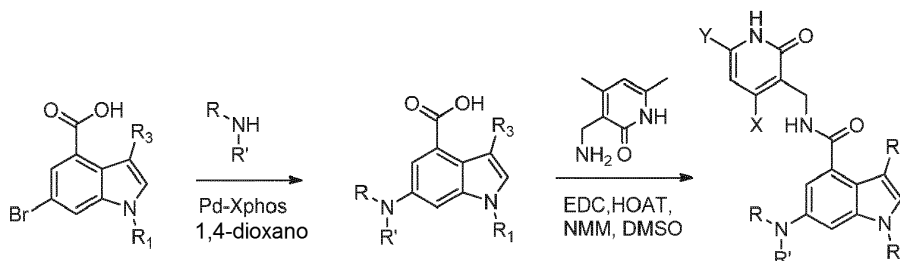
Ejemplo 304

1-1isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida

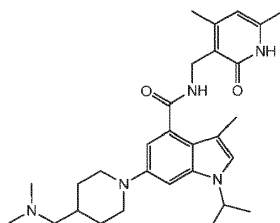


El compuesto del título se preparó usando procedimientos como se describe para N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (t, J = 8,00 Hz, 3 H), 1,39 - 1,63 (m, 8 H), 2,14 (s, 3 H), 4,39 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,99 (dt, J = 13,26, 6,76 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,44 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H). MS: (M+H)⁺ = 434,1.

Esquema 3

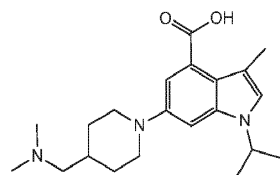
**Ejemplo 305**

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



10

a) Ácido 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico



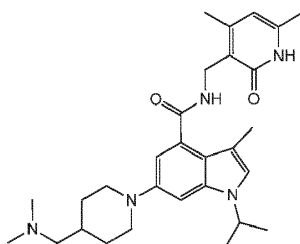
15

20

En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron ácido 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (100 mg, 0,338 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), N,N-dimetil-1-(4-piperidinil)metanamina (52,8 mg, 0,371 mmol) y terc-butóxido sódico (71,4 mg, 0,743 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Se añadió un aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]Pd(11)Me-*t*-butil éter (13,96 mg, 0,017 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 98 °C con agitación durante 20 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa (Gemini 5u C18(2) 100A, AXIA; 30 x 100 mm 5 micrómetros; (30 ml/min, ACN al 7 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 37 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título (65 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 - 1,34 (m, 2 H), 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,82 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 2,23 - 2,31 (m, 10 H), 2,66 (td, J = 11,94, 1,89 Hz, 2 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 4,70 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,60, 1,52 Hz, 2 H). MS: (M+H)⁺ = 358,2.

25

b) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida

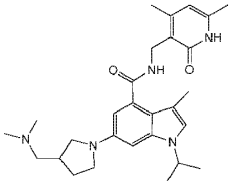
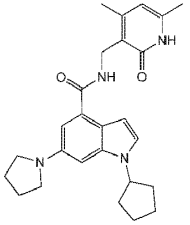
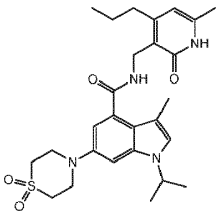
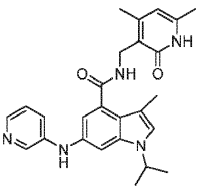


A una solución de ácido 6-{4-[(dimetilamino)metil]-1-piperidinil}-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (62 mg, 0,173 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se le añadieron 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (42,5 mg,

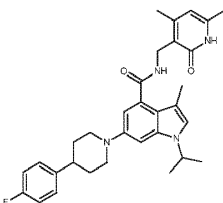
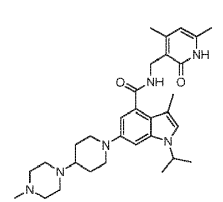
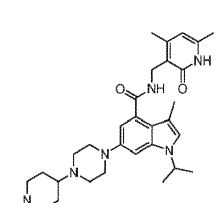
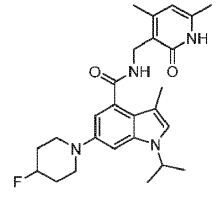
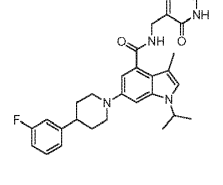
0,225 mmol), N-metilmorfolina (0,095 ml, 0,867 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (47,2 mg, 0,347 mmol) y EDC (66,5 mg, 0,347 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa (Gemini 5u C18(2) 100A, AXIA; 30 x 100 mm 5 micrómetros; 30 ml/min, ACN al 8 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 38 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título (52 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,26 (m, 2 H), 1,35 - 1,41 (m, 6 H), 1,57 - 1,71 (m, 1 H), 1,80 (d, J = 11,12 Hz, 2 H), 2,10 (d, J = 10,36 Hz, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,26 - 2,33 (m, 8 H), 2,57 - 2,72 (m, 2 H), 3,61 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,58 - 4,72 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H). MS: (M+H)⁺ = 492,1.

5 Los Ejemplos 306 - 317 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 305, o variaciones de rutina de los mismos, usando la amina requerida:

10

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
306		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	1,36 (m, 6 H), 1,68 (dd, J = 12,13, 7,58 Hz, 1 H), 2,01 - 2,38 (m, 20 H), 2,99 (dd, J = 9,09, 6,57 Hz, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,53 - 4,67 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,35 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,88 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H)	478,0
307		1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida	1,65 - 1,88 (m, 7 H), 1,95 - 2,02 (m, 5 H), 2,08 - 2,18 (m, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 3,29 (t, J = 6,32 Hz, 4 H), 4,34 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,74 - 4,90 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,59 - 6,70 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 5,31 Hz, 1 H)	433,2
308		6-(1,1-dioxodiotiomorfolino)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,06 (m, 3 H), 1,43 - 1,54 (m, 6 H), 1,68 (sxt, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,69 - 2,82 (m, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 4 H), 3,76 - 3,86 (m, 4 H), 4,52-4,58 (m, 2 H), 4,69 (dt, J = 13,39, 6,69 Hz, 1 H), 6,11 - 6,21 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 11,75, 1,64 Hz, 2H)	513,2
309		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-ilamino)-1H-indolo-4-carboxamida	1,39 (m, 6 H), 2,11 (d, J = 3,28 Hz, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,59 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,12-7,25 (m, 3 H), 7,41 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 8,10 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,30 - 8,39 (m, 1 H), 11,47 (s a, 1 H)	444,1

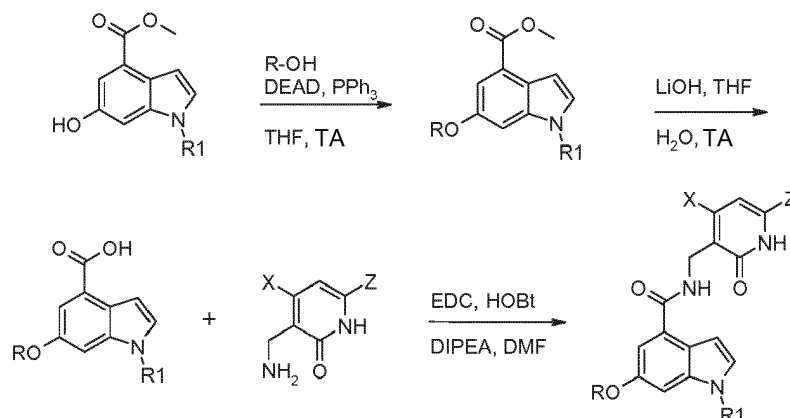
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] +
310		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 6,48 - 7,39 (m, 6H), 5,87 (s, 1 H), 4,68 (dt, J = 6,09, 12,32 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,89 (s a, 3H), 1,39 (d, J = 6,32 Hz, 6H)	528,9
311		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida	7,97 (s a, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,60 - 4,69 (m, J = 6,44, 6,44 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 11,37 Hz, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 4H), 2,68 (ddd, J = 1,89, 2,02, 3,66 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 1,14, 11,24 Hz, 2H), 2,33 (dt, J = 1,77, 3,54 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 5H), 2,08 (s, 4H), 1,80 - 1,91 (m, J = 10,36 Hz, 2H), 1,55 (s a, 1H), 1,37 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	533,0
312		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida	7,04 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,13 (s, 1 H), 4,66 (quin, J = 6,69 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,18 - 3,29 (m, 4H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 2,98 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 2,76 - 2,85 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,27 - 2,35 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	533,0
313		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	7,01 - 7,06 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,81 - 4,88 (m, 1 H), 4,59 - 4,71 (m, 1 H), 4,54 (s, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,88 - 2,15 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	452,8
314		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	8,01 (t, 1 H), 7,36 (td, J = 6,32, 7,96 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 5,87 (s, 1 H), 4,68 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 2,65-2,82 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (d, J = 4,04 Hz, 6H), 1,75 - 1,96 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,57 Hz, 6H)	529,0

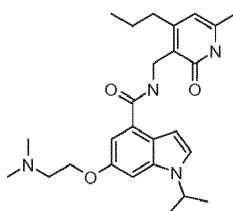
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
315		N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,43 (s a, 1 H) 7,96 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,67 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,34 (s, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 3,74 - 3,77 (m, 4 H) 3,07 - 3,11 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 1,13 (t, J = 7,58 Hz, 3 H)	451,0
316		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,34 (s a, 1 H) 7,99 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,94 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,67 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 4 H) 3,06 - 3,13 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H)	437,1
317		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]amino]-1H-indolo-4-carboxamida	1,30 (m, 6 H), 1,35 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,37 - 4,49 (m, 2 H), 5,70 - 5,77 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 1 H), 11,46 (s a, 1 H)	489,0

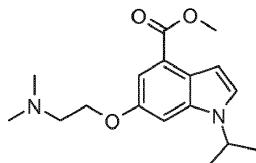
Esquema 4

**Ejemplo 318**

5 (6-Metil-2-oxo-4-propil-1, 2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico

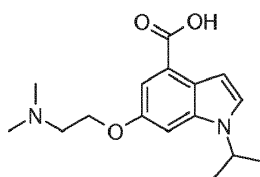


a) Éster metílico del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico



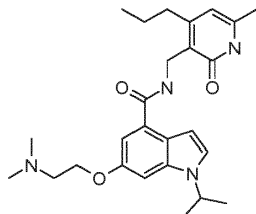
5 A una mezcla enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (700 mg, 3 mmol), 2-dimetilamino-etanol (320 mg, 3,60 mmol) y PPh₃ (948 mg, 3,60 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DEAD (620 mg, 3,60 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo, proporcionando el compuesto del título (550 mg, 60 %) en forma de una goma incolora. CLEM (EN+): m/z = 305,36[M+H].

b) Ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico



10 A una solución de éster metílico del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (500 mg, 1,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiOH.H₂O (200 mg, 4,93 mmol) en agua (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, momento en el que el THF se retiró a presión reducida. La mezcla restante se acidificó con HCl 1 N (pH ~6) y se extrajo con MeOH al 10 % en cloroformo (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, produciendo ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (400 mg), que se usó en la siguiente fase sin purificación adicional. CLEM (EN+): m/z = 291,30 [M+H].

c) (6-Metil-2-oxo-4-propil-1, 2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico



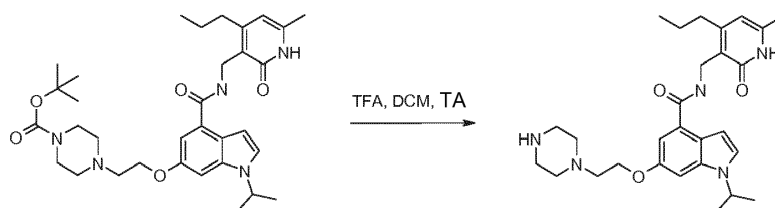
20 A una mezcla enfriada (0 °C) de ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (400 mg, 1,37 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron EDC.HCl (310 mg, 1,65 mmol) y HOBt.H₂O (250 mg, 1,65 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, después se añadieron DIPEA (1,2 ml, 6,89 mmol) y 3-aminometil-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (240 mg, 1,37 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h, momento en el que se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La fase DCM combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 3 % MeOH en cloroformo y después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para formar (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (120 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,92-0,88 (t, 3H), 1,43-1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,56 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 4,11-4,09 (t, 2H), 4,36-4,34 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,76-4,73 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,74-6,73 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,43-7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,10-8,07 (s a, 1 H), 11,55 (s a, 1H). CLEM (EN+): m/z = 453,23 [M+H].

Los Ejemplos 319 - 320 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 318, o variaciones de rutina de los mismos, usando el alcohol requerido (reacción de Mitsunobu) y aminometilpiridona:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
319		(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indolo-4-carboxílico	0,92 (t, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,14 (d, 6H), 2,32 (m, 8H), 2,54 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,78-4,72 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 11,55 (s a, 1 H)	506,2 6
320		(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico	0,94 (t, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,46-2,50 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,68-2,75 (t, 4H), 4,15-4,19 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,78-4,72 (m, 1 H), 5,91 (s, 1H), 6,73 (d, 1 H), 7,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 11,55 (s a, 1 H)	495,2 2

Ejemplo 321

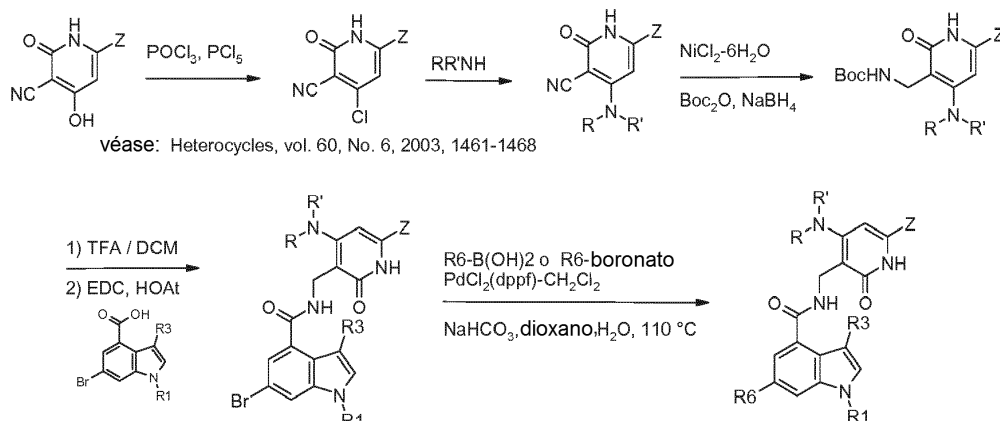
5 (6-Metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico



10 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-(2-[1-isopropil-4-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-1H-indol-6-iloxi]-etil)-piperazin-1-carboxílico (280 mg, 0,472 mmol; preparado siguiendo el procedimiento del Ejemplo xx) en diclorometano (15 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se lavó la fase acuosa resultante con éter dietílico (2 x 15 ml). La fase acuosa se basificó con (pH ~8) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (2 x 25 ml) y se concentró. La purificación por HPLC preparativa proporcionó (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico (48 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,93 (t, 3H), 1,42 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,57 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,45-2,2 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,75 (t, 4H), 4,15-4,19 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,78-4,72 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 11,58 (s a, 1H). CLEM (EN⁺): m/z= 494,57[M+H].

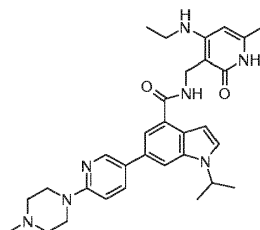
15

Esquema 5



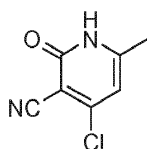
Ejemplo 322

N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida



5

a) 4-Cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

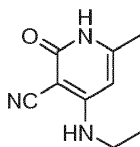


10

Usando un matraz de fondo redondo de 100 ml con un condensador de reflujo, se agitaron PCl_5 (6,7 g, 32 mmol), POCl_3 (3,0 ml, 32 mmol) y 30 ml de CHCl_3 (seco) durante 5 min (véase: Heterocycles, vol. 60, n.º 6, 2003, 1461-1468). Se añadió 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (4 g, 26,6 mmol) y se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se interrumpió mientras estuvo caliente y se vertió en un vaso de precipitados con 100 "g" de hielo, 24 ml de NH_4OH , el pH por papel fue 8-9. Se agitó durante 5 min y se filtró. El sólido se lavó con agua. El sólido se suspendió en etanol, se filtró y se lavó con etanol. Dio: 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (1,7 g, 9,58 mmol, rendimiento del 40 %) RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 2,28 (s, 3 H) $\text{EM(EN)} [\text{M}+\text{H}]^+$ 168,9.

15

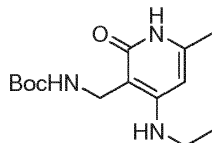
b) 4-(Etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



20

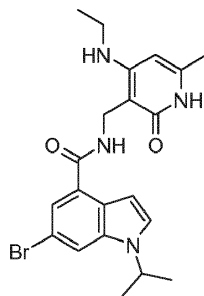
En un vial para microondas de 10 ml se añadieron 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (750 mg, 4,45 mmol) y metanol (1 ml) después se añadió etilamina (5,56 ml, 11,12 mmol). Se añadió una gota de HCl conc. y el vial se tapó y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y el sólido se filtró y se lavó con MeOH frío. Dio 4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (500 mg, 2,77 mmol, rendimiento del 62,2 %) RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,05 (s a, 1 H) 7,11 (s a, 1 H) 5,78 (s a, 1 H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 1,10 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) $\text{EM(EN)} [\text{M}+\text{H}]^+$ 177,8.

c) {[4-(Etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



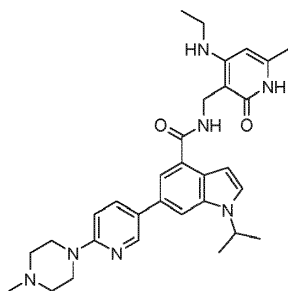
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de N₂ se añadió 4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (500 mg, 2,82 mmol) en forma de un sólido, después se añadió metanol (50 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A continuación, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,310 ml, 5,64 mmol) y la suspensión se agitó durante 5 min. Al sólido se le añadió cloruro de níquel-hexahidrato (335 mg, 1,411 mmol) seguido de NaBH₄ (747 mg, 19,75 mmol) en forma de un sólido (en 3 porciones - dejado 1 min entre las porciones b/c se volvió de color negro y hubo desprendimiento de gas). Después de la adición y la agitación 0 °C durante -
10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se interrumpió con --dietilentriamina (0,613 ml, 5,64 mmol) mediante una jeringa y la mezcla continuó en agitación durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se trató con NaHCO₃ sat. y se agitó durante 10 min. La mezcla se transfirió a un embudo de sep. y la fase orgánica se retiró por separación y se lavó (2 x) con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se concentró al vacío, dando un sólido. El sólido se agitó con MeOH al 5 %/agua (50 ml) y después se filtró.
15 El sólido se lavó con MeOH al 5 %/agua y agua (2 x) y se secó, dando {[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 1,599 mmol, rendimiento del 56,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,64 (s a, 1 H) 7,08 (s a, 1 H) 6,25 (s a, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 3,96 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 2 H) 2,06 (s, 3H) 1,38 (s, 9 H) 1,14 (t, 3 H) [M+H]⁺ 282,5.

d) 6-Bromo-N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida

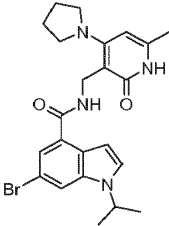
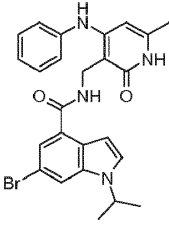


20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron {[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 1,777 mmol) y Diclorometano (DCM) (20,00 ml). Se añadió TFA (1,095 ml, 14,22 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3,5 h. El análisis por CLEM indicó la desprotección. La reacción se evaporó y se evaporó en DCM. Se añadió sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20 ml) en el matraz de fondo redondo seguido de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (501 mg, 1,777 mmol), a la solución se le añadieron N-metilmorfolina (1,172 ml, 10,66 mmol) 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (363 mg, 2,67 mmol) y EDC (511 mg, 2,67 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 h. La reacción se vertió sobre hielo-agua (10 ml) y se agitó durante 20 min, se dejó en reposo durante 10 min y se filtró. El sólido se aclaró con agua (10 ml). La purificación del sólido por HPLC de fase inversa Gilson (acetonitrilo al 10-90 %/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm DI S-5 um, columna 12 nM 7 minutos) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco después de la neutralización con NaOH 0,1 N y la evaporación y la precipitación en agua. 6-bromo-N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (240 mg, 0,523 mmol, rendimiento del 29,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H) 8,87 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 6,89 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,71 (m, 1 H) 5,66 (s, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 4,34 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,18 (t, 3 H) EM(EN) [M+H]⁺ 445,1.

35 e) N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida

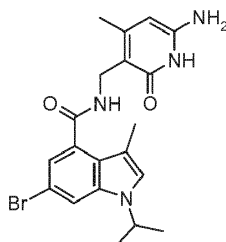


- En un vial para microondas de 20 ml se añadieron 6-bromo-N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (70 mg, 0,170 mmol), y 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (59,9 mg, 0,198 mmol). Se añadieron un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,67 mg, 0,018 mmol) y bicarbonato sódico (45,3 mg, 0,539 mmol) seguido de 1,2-Dimetoxietano (DME) (5 ml) y agua (2 ml). El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se evaporó. El material se recogió en Metanol/DMSO y se filtró a través de un acrodisk y se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (acetonitrilo al 5-80 %/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm DI S-5 um, columna 12 nM, 6 minutos). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron en NaOH 0,1 N lo que proporcionó el producto deseado N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida (57 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 56,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,68 (s, 1 H) 8,89 (t, J = 5,94 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,60 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 5,66 (s, 1 H) 4,85 - 4,98 (m, 1 H) 4,39 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 3,63 (s a, 4H) 3,11 - 3,24 (m, 2 H) 2,7 (s a, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,20 (t, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 542,4.
- Los Ejemplos 323 - 324 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 322, o variaciones de rutina de los mismos, usando la amina requerida:

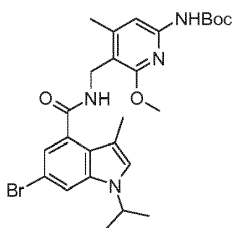
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
323		6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida	10,86 (s, 1 H) 8,22 (t, J = 4,29 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 4,78 - 4,89 (m, 1 H) 4,42 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 1,80-1,89 (m, 4 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	473,0
324		6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,02 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 9,15 - 9,21 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,67 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,80 - 4,87 (m, 1 H) 4,39 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,06 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	493,0

Ejemplo 325

N-((6-Amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida

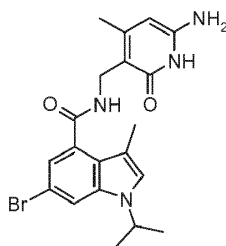


- a) (5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



5 A una solución agitada de (5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,40 g, 1,496 mmol), ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (0,44 g, 1,486 mmol), y HOAt (0,21 g, 1,543 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió base libre de EDC (0,25 g, 1,610 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 30 % en hexanos), dando el producto (5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,81 g, 1,485 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,42 (s, 1 H), 8,41 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,10 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 545,2 [M+H]⁺.

10 b) N-((6-Amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida

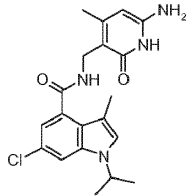
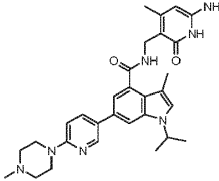
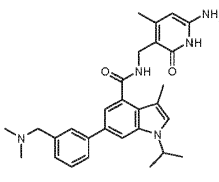
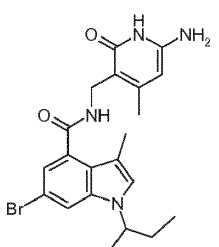
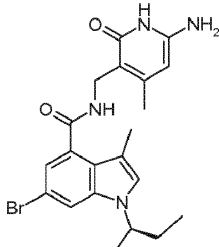


15 A una solución agitada de (5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,80 g, 1,467 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió gota a gota a TA TMSI (0,50 ml, 3,67 mmol). Se fijó un condensador de reflujo y la reacción se purgó con N₂ y se calentó a 70 °C. Después de agitar durante 30 minutos, el análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa (pura al 89 % con un 11 % de posible subproducto yodado como la única impureza adicional). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. La solución de color pardo transparente se evaporó a sequedad al vacío, se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con Na₂S₂O₃ ac. (se formó un precipitado que se retiró por filtración), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-10 g, (NH₄OH al 5 %/MeOH) del 0 al 7 % en CH₂Cl₂) dio el producto N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (59,6 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 9,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Nota: El precipitado que se retiró por filtración durante el lavado del Na₂S₂O₃ ac. se mostró posteriormente que contenía producto. Este sólido se lavó con agua y se secó al vacío, dando más cantidad de producto en forma de un sólido de color blanquecino (602 mg, 1,4 mmol, 95 %, puro al 100 % por CLEM). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,59 (s a, 1 H), 8,13 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,83 (s a, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 4,74 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 431,1 [M+H]⁺.

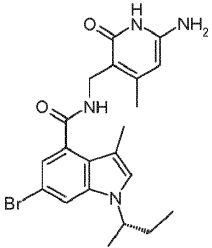
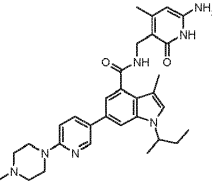
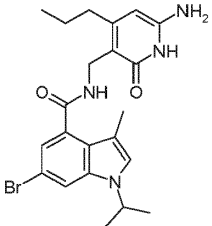
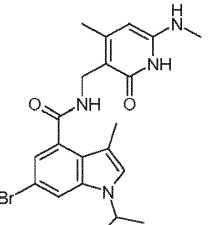
20 Los Ejemplos 326 - 334 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 325, o variaciones de rutina de los mismos, usando la amina requerida:

25

30

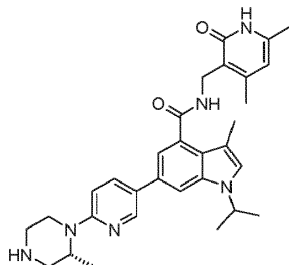
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
326		N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	10,62 (s a, 1 H), 8,14 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 5,85 (s a, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 4,73 (dt, <i>J</i> = 6,7, 13,2 Hz, 1 H), 4,22 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H)	387,2
327		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	10,49 (s a, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,98 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,17 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,16 (s, 1 H), 4,84 (quin, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2 H), 3,61 - 3,46 (m, 4 H), 2,43 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H)	528,6
328		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	10,48 (s a, 1 H), 8,03 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,16 (s, 1 H), 4,88 (quin, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,19 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H)	486,3
329		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,70 (t, <i>J</i> = 7,33 Hz, 3 H) 1,36 (d, <i>J</i> = 6,82 Hz, 3 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H) 2,15 (s, 2 H) 2,10 (s, 4 H) 4,21 (d, <i>J</i> = 4,80 Hz, 2 H) 4,41 - 4,58 (m, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 5,77 (s, 2 H) 6,97 (d, <i>J</i> = 1,52 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,76 (d, <i>J</i> = 1,77 Hz, 1 H) 8,06 (t, <i>J</i> = 4,80 Hz, 1 H) 10,47 (s a, 1 H)	447,2
330		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,668 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,76-1,78 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,21 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,35- 4,38 (m, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 5,78 (s, 2H), 6,97 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,07 - 8,09 (m, 1 H), 10,4-10,5 (s a, 1 H)	445,2

(continuación)

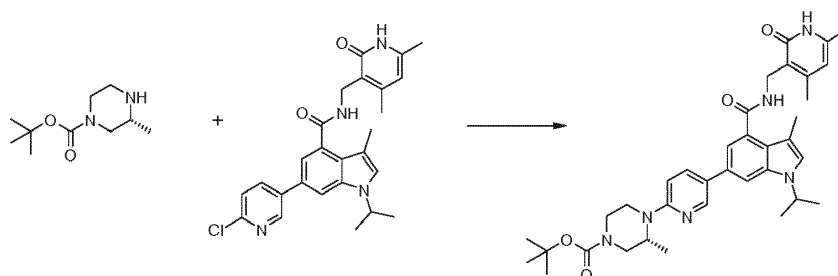
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
331		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	0,668 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,76-1,78 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,21 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,35-4,38 (m, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 5,78 (s, 2H), 6,97 (s, 1 H), 7,30 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1 H), 10,4-10,5 (s a, 1 H)	445,2
332		N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida	10,47 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,98 (s a, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,71 - 7,74 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,76 (s, 2 H) 5,16 (s a, 1 H) 4,57 - 4,65 (m, 1 H) 4,26 (s a, 1 H) 4,25 (s a, 1 H) 3,52 (s a, 4 H) 2,42 (s a, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,81 (td, J = 7,20, 3,03 Hz, 2 H) 1,41 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 0,73 (t, J = 7,20 Hz, 3 H)	542,6
333		N-[(6-amino-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	10,52 (s a, 1 H), 8,04 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 4,74 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,45-2,34 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,52 (dc, J = 7,4, 15,1 Hz, 2 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	459,2
334		6-bromo-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metil-6-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	10,48 (s a, 1 H), 8,11 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,76 (c, J = 4,4 Hz, 1 H), 5,13 (s a, 1 H), 4,74 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,67 (d, J = 5,1 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	445,2

Ejemplo 335

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-{6-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil}-1*H*-indolo-4-carboxamida

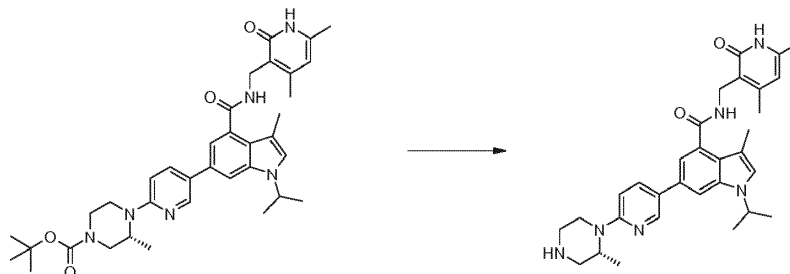


- 5 a) 4-(5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indol-6-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo



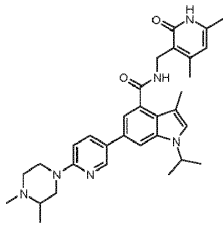
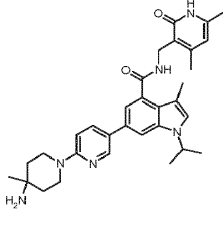
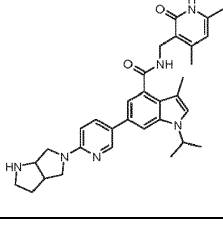
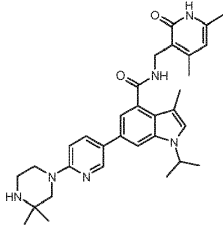
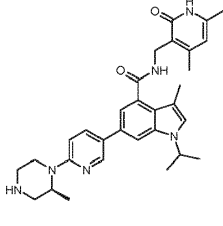
- 10 Se añadió 6-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida (131 mg, 0,283 mmol), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (70,8 mg, 0,354 mmol), terc-butóxido sódico (59,8 mg, 0,623 mmol) y 1,4-Dioxano (2 ml) en un vial para microondas y se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Pd XPhos (10,45 mg, 0,014 mmol) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. Se concentró y se añadieron DCM y agua. Se filtró, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se purificó a través de Biotage (MeOH del 0 % al 5 %:DCM; columna de gel de sílice 10 g-HP). Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 15 H), 2,06 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,87 - 3,36 (m, 3 H), 3,57 (s, 1 H), 3,86 - 4,30 (m, 3 H), 4,50 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 4,58 - 4,79 (m, 3 H), 5,87 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 12,42 (s a, 1 H). CLEM: [M+H]⁺ 627,5.
- 15
- 20

- b) *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-{6-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil}-1*H*-indolo-4-carboxamida

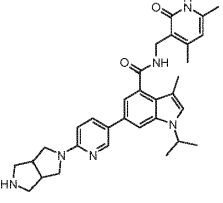
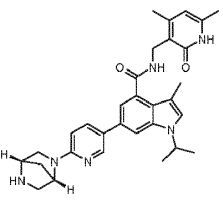
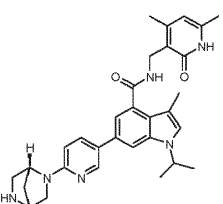
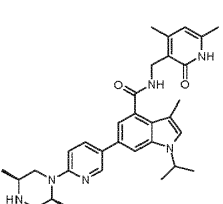
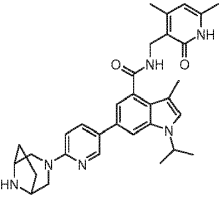


- 25 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) a una solución de 4-(5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indol-6-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (57 mg, 0,091 mmol) en DCM (3 ml) y se dejó en agitación a TA durante 1 hora. Se concentró en un evaporador rotatorio. Se repartió entre DCM y Na₂CO₃ sat. se separó y la fase de DCM se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (d, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,83 (dd, J = 12,13, 3,54 Hz, 1 H), 2,96 - 3,29 (m, 4 H), 3,90 (s a, 1 H), 4,47 - 4,76 (m, 5 H), 6,00 (s, 1 H), 6,51 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 10,11 - 12,70 (m, 1 H). CLEM: [M+H]⁺ 527,5.
- 30

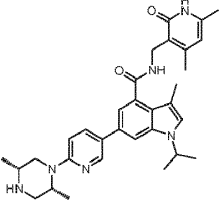
Los Ejemplos 336 - 346 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 335, o variaciones de rutina de los mismos, usando la amina requerida:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
336		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(3,4-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,16 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 1,47 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,14 - 2,29 (m, 4 H), 2,30 - 2,42 (m, 7 H), 2,69 (dd, J = 12,25, 10,74 Hz, 1 H), 2,91 (d, J = 11,62 Hz, 1 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 4,38 - 4,75 (m, 3 H), 5,85 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 12,55 (s a, 1 H)	541,3
337		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,24 (s, 3 H), 1,49 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,60 - 1,73 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,38 (s, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 4,54 - 4,75 (m, 3 H), 5,88 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,29 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 2 H), 8,41 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 10,07 - 13,76 (m, 1 H)	541,5
338		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,48 (t, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,54 - 1,69 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,77 - 3,05 (m, 3 H), 3,22 (dd, J = 10,86, 4,55 Hz, 1 H), 3,31 - 3,46 (m, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,03 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 4,39 - 4,86 (m, 3 H), 5,90 (s, 1 H), 6,16 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 8,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	539,5
339		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(3,3-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,21 (s, 6 H), 1,49 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,99 - 3,12 (m, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 4,55 - 4,77 (m, 3 H), 5,89 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	541,6
340		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-{6-[(2S)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil}-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,21 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,07 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,76 - 2,99 (m, 2 H), 3,02 - 3,21 (m, 3 H), 3,94 (d, J = 12,63 Hz, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,56 - 4,77 (m, 3 H), 5,88 (s, 1 H), 6,59 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,45 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	527,5

(continuación)

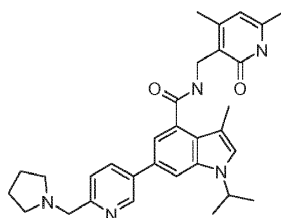
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
341		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,49 (d, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,63 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 2,89 (s a, 2 H), 3,02 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 3,24 (dd, J = 10,99, 6,19 Hz, 2 H), 3,35 (dd, J = 9,85, 7,07 Hz, 2 H), 4,55-4,72 (m, 3 H), 5,91 - 6,01 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 2 H), 7,60 - 7,81 (m, 1 H), 8,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)	539,5
342		6-[6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,68 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 1,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 2,89 2,97 (m, 1 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,49 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 3,69 (s a, 1 H), 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 4,83 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	525,3
343		6-[6-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,43 (d, 6 H), 1,70 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,80 - 2,87 (m, 1 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 3,23 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,49 (dd, J = 9,35, 2,02 Hz, 1 H), 3,72 (s, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 4,83 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	525,7
344		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(2S,5S)-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,10 (m, 6 H), 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3H), 2,14-2,19 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,61 - 2,74 (m, 1 H), 2,79 - 2,96 (m, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 3 H), 4,76 - 4,90 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)	541,6
345		6-[6-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]o ct-3-il)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,38 - 1,48 (m, 6 H), 1,60 - 1,74 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,79 - 2,95 (m, 2 H), 3,35 (d, J = 1,26 Hz, 5 H), 3,54 (s a, 2 H), 3,83 - 3,91 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,83 (quin, J = 6,57 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H)	539,6

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺
346		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida	(METANOL- <i>d</i> ₄)1,25 (d, 3 H), 1,31 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,23 (d, J = 10,11 Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,81 (dd, J = 13,39, 11,37 Hz, 1 H), 2,92 - 3,28 (m, 3 H), 4,16 (dd, J = 13,52, 3,16 Hz, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,80 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)	541,3

Ejemplo 347

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida



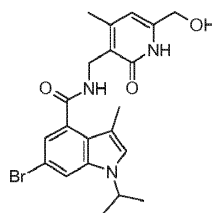
5 A una solución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-formilpiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,219 mmol), en DCM (10 ml) y metanol (2 ml) se le añadió pirrolidina (0,035 ml, 0,438 mmol) seguido de sulfato sódico (31,1 mg, 0,219 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 h, momento en el que se añadió borohidruro sódico (16,57 mg, 0,438 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h y a 45 °C durante 10 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se evaporó. La purificación por HPLC de fase inversa Gilson (acetonitrilo al 10-60 %/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm DI S-5 um, columna 12 nM 7 minutos), seguido de aislamiento y extracción con EtOAc/NaOH 0,1 N proporcionó N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida, que se evaporó en la fase orgánica en forma de un sólido espumoso espuma de color amarillo (68 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 57,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,48 (s a, 1 H) 9,06 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,30 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H) 8,20 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,92-4,89 (m, 1 H) 4,59 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,34 (s a, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,17 (d, J = 1,01 Hz, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,99 (s a, 4 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). CLEM: [M+H]⁺ = 512,3.

20 Los Ejemplos 348 - 350 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 347, o variaciones de rutina de los mismos, usando la amina requerida:

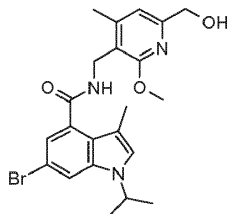
Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺	EZH 2 pIC5 0
348		6-(6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s a, 1 H) 9,09 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H) 8,19 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,87 - 4,94 (m, 1 H) 4,52 (s a, 2 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,87 - 3,96 (m, 2 H) 3,35-3,45 (m, 2 H) 2,75-2,85 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,14 (d, J = 6,06 Hz, 6 H)	556,4	7,44
349		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,50 (s a, 1 H) 9,03 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H) 8,21 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,90 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,08 (s a, 2 H) 3,07 - 3,56 (m, 8 H) 2,83 (s, 3 H) 2,24 - 2,28 (m, 3 H) 2,17 (s, 3H) 2,12(s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	541,3	7,6
350		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,49 (s a, 1 H) 8,88 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,21 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,85 - 4,93 (m, 1 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,62 (dd, J = 9,47, 4,93 Hz, 6 H) 2,45 (s a, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	528,3	7,64

Ejemplo 351

6-Bromo-N-((6-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida

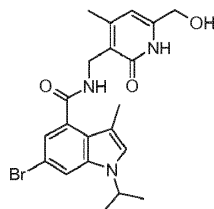


a) 6-Bromo-N-((6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



5 A una solución agitada de (5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanol (0,29 g, 1,591 mmol), ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (0,48 g, 1,621 mmol) y HOAt (0,22 g, 1,616 mmol) en Diclorometano (15 ml) y DMF (5 ml) se le añadió una base libre de EDC (0,30 g, 1,932 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y después se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 20 % en CH₂Cl₂), dando el producto 6-bromo-N-((6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (0,73 g, 1,586 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,46 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,31 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,74 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). EM(EN)⁺ m/e 460,2 [M+H]⁺.

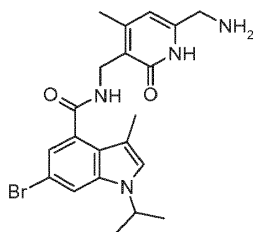
b) 6-Bromo-N-((6-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



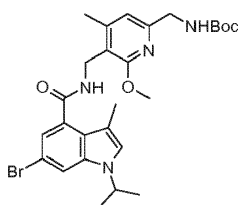
15 A una solución agitada de 6-bromo-N-((6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (500 mg, 1,086 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió HCl 6 N (15 ml, 15,00 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de N₂ con calentamiento a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, MeOH al 4 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. Se trituraron con un pequeño volumen de agua, se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío, dando el producto 6-bromo-N-((6-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (189 mg, 0,423 mmol, rendimiento del 39,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,30 (s, 1 H), 8,27 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,38 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,74 (dt, J = 6,7, 13,2 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,25 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)⁺ m/e 446,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 352

N-((6-(aminometil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida

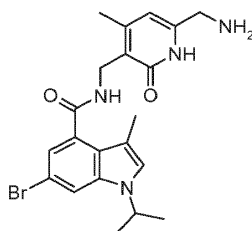


30 a) ((5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de ((5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,55 g, 1,955 mmol), ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (0,63 g, 2,127 mmol), y HOAt (0,27 g, 1,984 mmol) en Diclorometano (20 ml) y DMF (5 ml) se le añadió la base libre de EDC (0,34 g, 2,190 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y después se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 40 % en hexanos), dando el producto ((5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1,07 g, 1,912 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,47 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,33 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,74 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,44 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,08 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 559,3 [M+H]⁺.

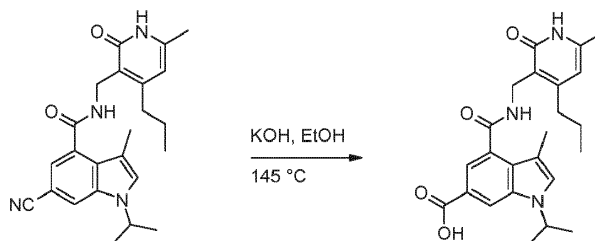
b) N-((6-(Aminometil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



A una solución agitada de ((5-((6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamido)metil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 0,894 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (5 ml) se le añadió HCl 6 N (15 ml, 15,00 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de N₂ con calentamiento a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, (NH₄OH al 5 % en MeOH) del 0 al 10 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. Se disolvieron con un pequeño volumen de CH₂Cl₂, se rasparon lentamente añadiendo hexanos, se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron al vacío, dando el producto N-((6-(aminometil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (328 mg, 0,736 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,26 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,77 (s, 0 H), 4,74 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 445,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 353

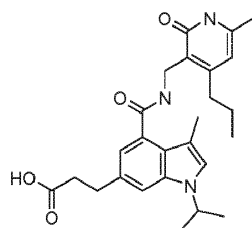
Ácido 3-Metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indolo-6-carboxílico



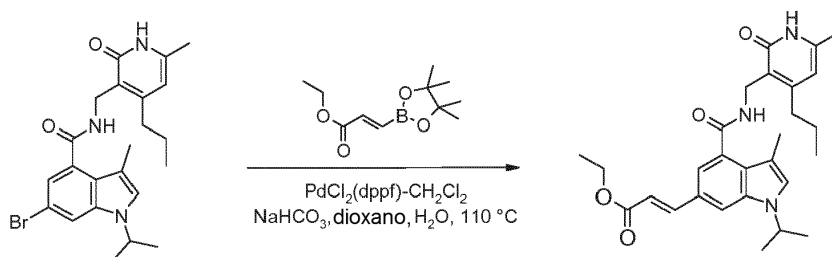
En un vial para microondas de 5 ml se añadió 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida (100 mg, 0,247 mmol), se trituró KOH (41,6 mg, 0,742 mmol) y se añadió seguido de etanol (8 ml) la reacción se sometió a microondas a 145 °C durante 22 h. La reacción se vertió sobre hielo-agua ácido (20 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió EtOAc y la mezcla se agitó durante 10 min más. Las fases se separaron y la mayor parte del producto que estaba en el EtOAc se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y material se raspó con hielo y se filtró, dando el producto ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indolo-6-carboxílico (70 mg, 0,160 mmol, rendimiento del 64,9 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,49 (s a, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 4,76 - 4,90 (m, 1 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 2,55 (s a, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,61 (m, 2 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) EM(EN) [M+H]⁺ 423,8

40 Ejemplo 354

Ácido 3-[3-Metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]propanoico

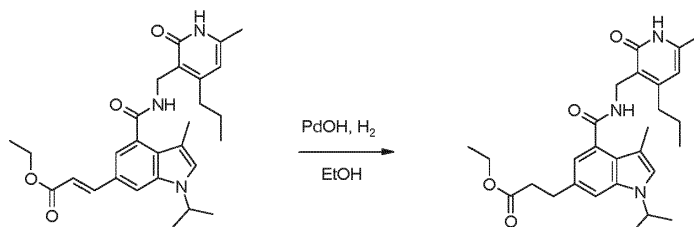


a) (2E)-3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]-2-propenoato de etilo



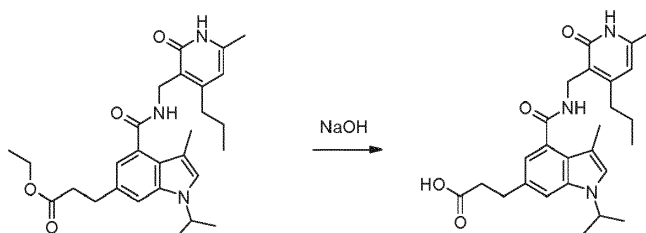
5 Siguiendo el procedimiento general que se ha detallado anteriormente para los acoplamientos cruzados de Suzuki (véase el Ejemplo 2), se preparó (2E)-3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]-2-propenoato de etilo (120 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 53,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,49 (s, 1 H) 8,12 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 15,92 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 15,92 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,78 - 4,86 (m, 1 H) 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,19 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,53-2,58 (m, 2 H) 2,14 (d, J = 11,12 Hz, 6 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 1,27 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,93 - 0,97 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 477,9

b) 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]propanoato de etilo



15 En un matraz de 50 ml se añadieron (2E)-3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]-2-propenoato de etilo (120 mg, 0,251 mmol) y Etanol (10 ml). Se añadió PdOH₂ (70,6 mg, 0,503 mmol) y la reacción se desgasificó con N₂ durante 15 min y después H₂ se burbujeó (a través de globo) y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción se purgó con N₂ durante 30 min y después se filtró a través de un acrodisc y se evaporó. El residuo se suspendió en MeOH/agua (2 ml/ 4 ml), se filtró y se lavó con agua, dando un sólido de color blanco. 3-[3-Metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]propanoato de etilo (70 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 58,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,49 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,63 - 4,73 (m, 1 H) 4,34 (d, J = 4,55 Hz, 2 H) 4,04 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,92 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,64 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 2,55-2,62 (m, 2H) 2,12 (s, 6H) 1,52-1,62 (m, 2 H) 1,40 (d, J = 6,32 Hz, 6H) 1,16 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,94 (t, J = 7,20 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 479,8.

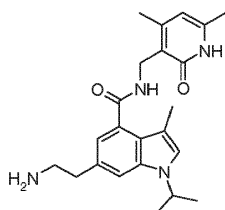
c) Ácido 3-[3-Metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino)carbonil)-1H-indol-6-il]propanoico



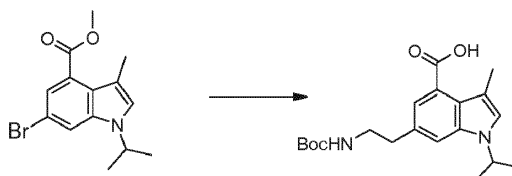
5 Siguiendo el procedimiento general que se ha detallado anteriormente para los acoplamientos cruzados de Suzuki (véase el Ejemplo 2), se preparó ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino]carbonil)-1H-indol-6-il]propanoico (45 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 64,9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,05 (s a, 1 H) 11,49 (s a, 1 H) 7,88 - 7,95 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,64-4,73 (m, 1 H) 4,34 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 2,89 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 2,55 - 2,60 (m, 4 H) 2,12 (s, 6 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 1,40 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 0,92 - 0,96 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 451,9.

Ejemplo 355

6-(2-Aminoetil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida



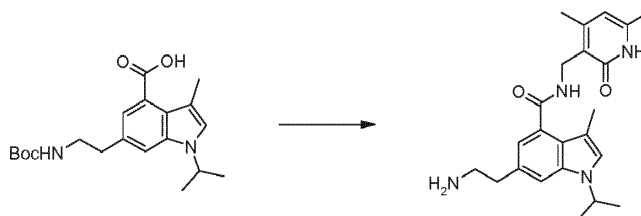
10 a) Ácido 6-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]etil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico



15 En una botella a presión de vidrio se añadieron 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,77 mmol), t-butil-N-[2-(trifluoroboranuidil)etil]carbamatopotásico (900 mg, 3,58 mmol), carbonato de cesio (3,2 g, 9,82 mmol), tolueno (24 ml) y agua (8 ml). La mezcla se agitó y se purgó con N₂. A la reacción se le añadieron acetato de paladio (II) (40 mg, 0,178 mmol) y RuPhos (160 mg, 0,342 mmol), la reacción se tapó y se agitó a 95 °C durante 18 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se recogió en EtOAc, se diluyó con agua y se filtró para retirar los insolubles. La fase orgánica se retiró, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 20 % en hexanos) dio el éster metílico.

20 Al éster en THF (10 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol). La solución se agitó a la temperatura de reflujo 80 °C durante 24 h (saponificación lenta). Después de enfriar a TA, la reacción se concentró al vacío, se neutralizó con HCl 1 N (10 ml), se trituró con agua, se filtró y se secó al vacío, dando el producto ácido 6-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]etil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (865 mg, 2,31 mmol, rendimiento del 83,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s a, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,89 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,71 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 3,23 - 3,10 (m, 2 H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,37 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 361,2 [M+H]⁺.

25 b) Sal clorhidrato de 6-(2-aminoetil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida

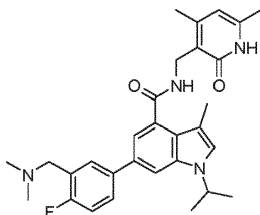


30 A una suspensión agitada de ácido 6-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]etil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (500 mg, 1,387 mmol), sal HCl 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1 H)-piridinona (340 mg, 1,802 mmol), HOAt (245 mg, 1,800 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (200 µl, 1,819 mmol) y base libre de EDC (280 mg, 1,804 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, CH₂Cl₂ del 0 al 10 %/(NH₄OH al 5 % en MeOH) al 20 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se trituraron con MeOH al 50 % en agua, se filtraron y se secaron al vacío, dando el producto protegido con Boc en forma de un sólido de color blanquecino. El producto protegido con Boc se suspendió en un pequeño volumen de MeOH (2 ml), se trató con HCl 4 N en dioxano (25 ml) y se agitó a TA durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad, se trituró con Et₂O,

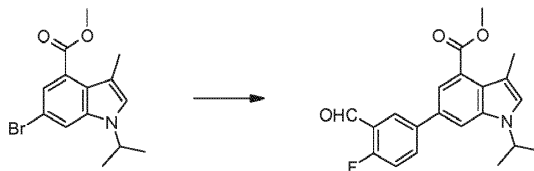
se filtró y se secó al vacío, dando el producto 6-(2-aminoetil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (460 mg, 1,067 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,05 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,00 (s a, 2 H), 7,39 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,69 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,06 (dd, J = 5,8, 7,6 Hz, 2 H), 3,01 - 2,91 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 394,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 356

6-{3-[(Dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida

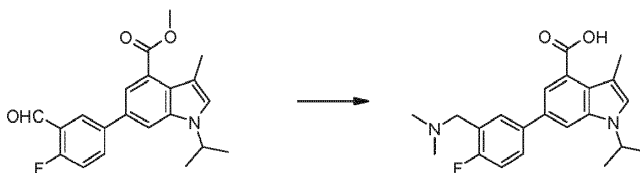


a) 6-(4-Fluoro-3-formilfenil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



En un recipiente a presión de vidrio se añadieron 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,612 mmol), ácido 4-fluoro-3-formilbencenoborónico (375 mg, 2,233 mmol), fosfato potásico (1,1 g, 5,18 mmol), dioxano (12 ml) y agua (3 ml). La reacción se purgó con N₂ y se cargó con un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (120 mg, 0,147 mmol). La reacción se tapó y se agitó a 110 °C durante 4 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) dio el producto 6-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (560 mg, 1,585 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,30 (s, 1 H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (d, 3J=1,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,57-7,46 (m, 2 H), 4,98 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 354,2 [M+H]⁺.

b) Ácido 6-{3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico

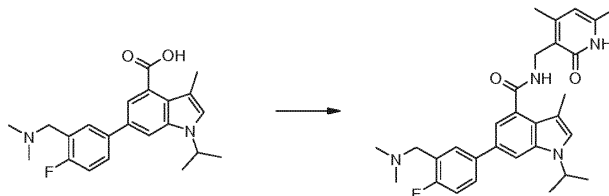


A una solución agitada de 6-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (550 mg, 1,556 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadieron dimetilamina 2 N en THF (3,0 ml, 6,00 mmol) y ácido acético (170 μl, 2,97 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,0 g, 4,72 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó a TA durante una noche. El análisis por CLEM mostró el producto, así como una cantidad sustancial del alcohol y un subproducto no identificable. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, CH₂Cl₂ del 0 al 50 %/(NH₄OH al 5 % en MeOH) al 20 % en CH₂Cl₂). La última fracción contenía el producto deseado, se combinó y se evaporó a sequedad. La trituración con hexanos, la filtración y el secado al vacío dieron el producto de éster metílico (0,25 g, 0,65 mMol, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

El éster se recogió en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) y se trató con NaOH 1 N (4 ml). La reacción se calentó a reflujo (baño de aceite a 80 °C) durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. La neutralización con HCl 1 N (4 ml) eliminó por precipitación el producto, que se trituró con una pequeña cantidad de agua fría, se filtró y se secó al vacío, dando el producto ácido 6-{3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (210 mg, 0,570 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 12,84 (s a, 1 H), 10,80 (s a, 1 H), 8,18 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,01 - 7,85 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1

H), 7,43 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,95 (dt, $J = 6,6, 13,1$ Hz, 1 H), 4,43 (s a, 2 H), 2,80 (s, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 369,0 [M+H]⁺.

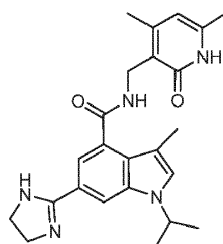
c) 6-{3-[(Dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida



5
A una suspensión agitada de ácido 6-{3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (210 mg, 0,570 mmol), sal HCl 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (140 mg, 0,742 mmol) y HOAT (100 mg, 0,735 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (82 μ l, 0,746 mmol) y base libre de EDC (110 mg, 0,709 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a TA y se concentró casi a sequedad al vacío. Se añadió agua hasta que el producto se retiró por precipitación. La suspensión se trituro, se filtró, se aclaró con agua fría y después se secó al vacío, dando el producto 6-{3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida (186 mg, 0,370 mmol, rendimiento del 64,9 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 11,47$ (s a, 1 H), 8,15 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 1 H), 7,39 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,88 (dt, $J = 6,6, 13,3$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,26 (s a, 2 H), 2,69 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 503,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 357

6-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida



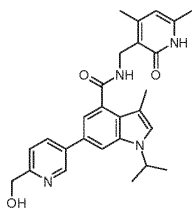
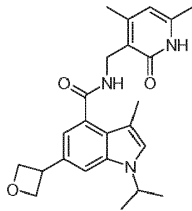
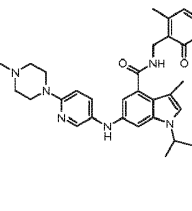
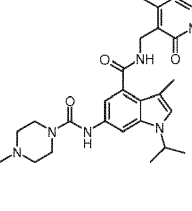
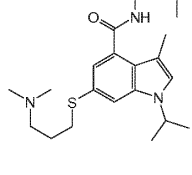
20
En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 6-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (33 mg, 0,088 mmol), etilendiamina (1 ml, 14,81 mmol) y pentasulfuro de fósforo (0,585 mg, 2,63 μ mol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 120 °C en un microondas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar 32 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,46 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,35 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 4,75 (quin, $J = 6,69$ Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 2H), 8,16 - 8,26 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H). MS: (M+H)⁺=419,9.

Los Ejemplos 358 - 366 se prepararon siguiendo los métodos generales que se han descrito anteriormente y/o los procedimientos sintéticos ya establecidos:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺	EZH 2 pIC50
358		ácido [4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]borónico	11,48 (s a, 1 H), 8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (t, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,87 (s, 1 H), 4,64 - 4,76 (m, 1 H), 4,34 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,57$ Hz, 6H)	396,3	6,33

30

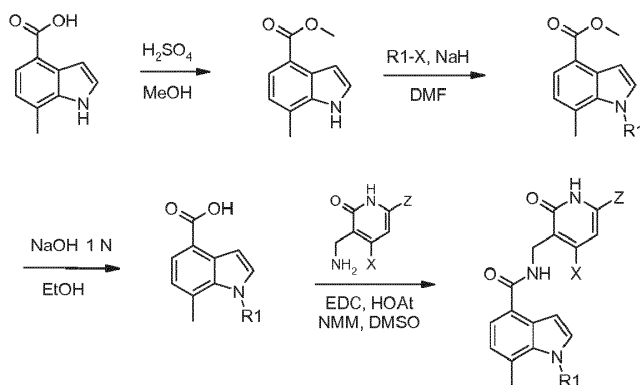
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺	EZH 2 pIC50
359		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,51 (s a, 1 H) 9,01 (s a, 1 H) 8,55 (s a, 1 H) 8,23 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,86 - 4,98 (m, 1 H) 4,76 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)	459,1	7,23
360		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-oxetanil)-1H-indolo-4-carboxamida	1,41 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,30 - 4,39 (m, 3 H), 4,67 - 4,81 (m, 3 H), 4,96 (dd, J = 8,46, 5,68 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,05 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,47 (s a, 1 H).	408	6,54
361		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-1H-indolo-4-carboxamida	1,36 (m, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 - 2,47 (m, 4 H), 3,33 - 3,42 (m, 4 H), 4,30 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,47 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,95 - 8,04 (m, 2 H)	542,1	7,26
362		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[6-(4-metil-1-piperazinil)carbonil] amino]-1H-indolo-4-carboxamida	1,40 (m, 6 H), 2,11 (s, 6 H), 2,21 (d, J = 9,09 Hz, 6 H), 2,28 - 2,35 (m, 4 H), 3,40 - 3,47 (m, 4 H), 4,32 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,51 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,90 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,47 (s, 3 H) 11,47 (s a, 2 H)	493,3	6,89
363		6-[[3-(dimetilamino)propil]tio]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,47 (s, 1 H), 8,12 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,29 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,10 (m, 12 H), 1,65 (quin, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	469,1	

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM(EN) [M+H] ⁺	EZH 2 pIC ₅₀
364		N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida	11,46 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,47 (s, 6 H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	434,0	
365		6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,12 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,32 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,54 (s, 1 H), 2,13 (d, J = 9,3 Hz, 6 H), 1,55 (m, 2 H), 1,47 (s, 6 H), 1,40 (m, 6 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)	462,1	
366		6-(ciclopropiletinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida	11,48 (s, 1 H), 8,09 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,72 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,13 (d, J = 4,0 Hz, 6 H), 1,54 (m, 3 H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,87 (m, 2 H), 0,71 (m, 2 H)	444,1	

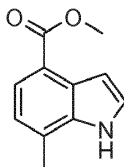
Esquema 6



Ejemplo 367

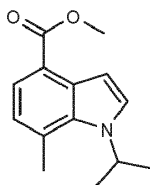
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida

a) 7-Metil-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo



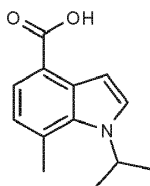
5 En una atmósfera de N₂, se calentaron ácido 7-metil-1*H*-indolo-4-carboxílico (1 g, 5,71 mmol), ácido sulfúrico (300 µl, 5,63 mmol) y metanol (50 ml) a reflujo durante 10 h. El MeOH se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 30 ml de DCM. La solución se lavó con agua y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage; EtOAc del 0 % al 100 %:Hex; columna de gel de sílice de 25 g-HP), dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 7,08 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,38 (t, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,32 (s a, 1 H).

b) 7-Metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo



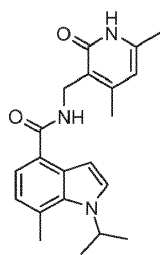
15 A una solución enfriada (baño de hielo/agua) de metil 7-metil-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (260 mg, 1,374 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro sódico (43,4 mg, 1,718 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 2-yodopropano (0,151 ml, 1,512 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. El análisis por CLEM mostró una reacción completa únicamente al 10 %. Se añadió hidruro sódico (43,4 mg, 1,718 mmol) seguido de 2-yodopropano (0,151 ml, 1,512 mmol). Después de 2 horas, el análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa al 15 %. Se añadió más cantidad de hidruro sódico (43,4 mg, 1,718 mmol) y se dejó en agitación durante 5 minutos, después se añadió más cantidad de 2-bromopropano (0,142 ml, 1,512 mmol). Se calentó a 70 °C durante 16 h. El análisis por CLEM mostró una reacción completa al 50 %. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage; DCM del 0 % al 100 %:Hex; columna de gel de sílice de 25 g-HP), dando 137 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 - 1,60 (m, 6 H), 2,78 (s, 3 H), 3,94 - 4,02 (m, 3 H), 5,17 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,28 (1H), 7,40 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,58 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 232,1

c) Ácido 7-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxílico



30 A una solución de 7-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (137 mg, 0,592 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 N (2,369 ml, 2,369 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 30 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando 104 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,55 (d, 6 H), 2,82 (s, 3 H), 5,11 - 5,28 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,58 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 218,3.

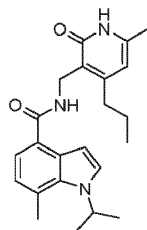
35 d) *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida



Se añadieron ácido 7-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (52 mg, 0,239 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (56,4 mg, 0,299 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (65,2 mg, 0,479 mmol), EDC (92 mg, 0,479 mmol) y N-metilmorfolina (0,105 ml, 0,957 mmol) a sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron 25 ml de agua y se dejó en reposo durante 10 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración. Los sólidos se disolvieron en DCM, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage; gradiente del 0 % al 20 % de MeOH:DCM; columna de gel de sílice de 10 g-HP), dando 55 mg de *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,49 (d, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 4,63 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 5,17 (dt, J = 13,20, 6,66 Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 12,59 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺352,4.

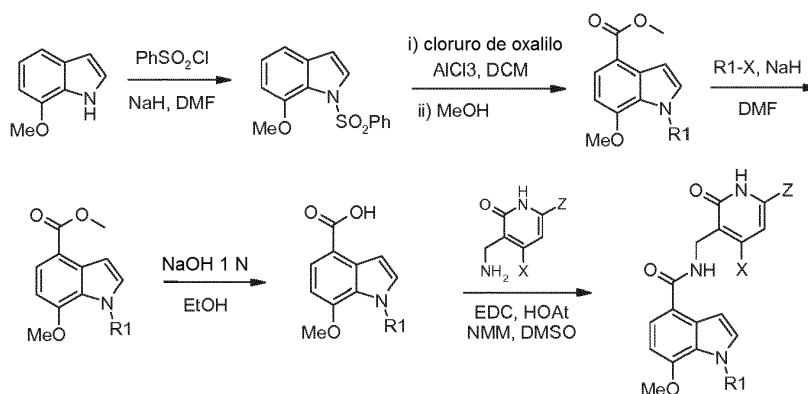
Ejemplo 368

7-Metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida



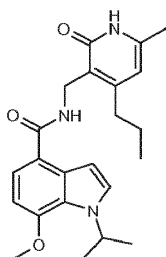
Se preparó 7-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 367. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 3 H), 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,63 (ct, J = 7,56, 7,36 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,68 - 2,82 (m, 5 H), 4,64 (d, J = 2,53 Hz, 2 H), 5,17 (dc, J = 6,82, 6,65 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,64 (s a, 1 H), 12,13 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺380,2.

Esquema 7

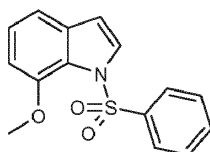


Ejemplo 369

1-(1-Metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida



a) 7-(Metiloxi)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

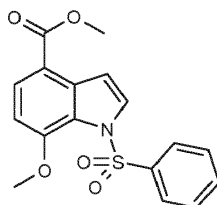


5

A una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 7-(metiloxi)-1H-indol (3 g, 20,38 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (0,618 g, 24,46 mmol). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencenosulfonilo (3,94 ml, 30,6 mmol) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h, momento en el que se concentró. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage; DCM del 0 % al 100 %:Hex; columna de gel de sílice de 50 g-HP), dando 3,65 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,65 (s, 3 H), 6,60 - 6,75 (m, 2 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,40 - 7,62 (m, 3 H), 7,77 - 7,92 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 288,0.

10

b) 7-(metiloxi)-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



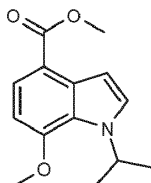
15

A una suspensión enfriada (0 °C) de cloruro de aluminio (8,47 g, 63,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,56 ml, 63,5 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 7-(metiloxi)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (3,65 g, 12,70 mmol) en DCM (15 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h, momento en el que se vertió en salmuera y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadieron 100 ml de MeOH al residuo y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage; DCM del 0 % al 100 %:Hex; columna de gel de sílice de 50 g-HP), dando 2,3 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,67 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 3,79 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 3,54 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 346,0.

20

25

c) 1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

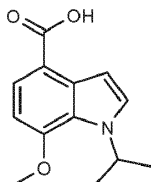


30

A una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (350 mg, 1,706 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro sódico (56,0 mg, 2,217 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 2-yodopropano (0,188 ml, 1,876 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, seguido de calentamiento a 50 °C durante 2 h. Después, la reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió más cantidad de hidruro sódico (56,0 mg, 2,217 mmol) y 2-yodopropano (0,188 ml, 1,876 mmol). La reacción se calentó a 50 °C

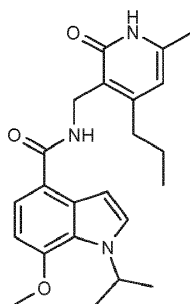
durante 3 h, momento en el que se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando 400 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,49 (d, 6 H), 3,95 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 5,46 (dt, $J = 13,39, 6,69$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 3,28$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,2.

5 d) Ácido 1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxílico



Se añadió hidróxido sodico 1 N (6,47 ml, 6,47 mmol) a una solución de 1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1,618 mmol) en etanol (30 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El EtOH se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. La solución se acidificó mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando 350 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,51 (d, 6 H), 4,03 (s, 3 H), 5,47 (dt, $J = 13,39, 6,69$ Hz, 2 H), 6,70 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,28$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 3,03$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,0.

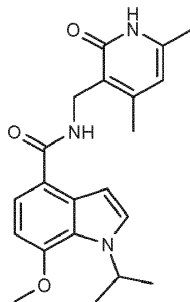
e) 1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxamida



Se añadieron ácido 1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxílico (160 mg, 0,686 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona (186 mg, 0,857 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (187 mg, 1,372 mmol), EDC (263 mg, 1,372 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,302 ml, 2,74 mmol) a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron 25 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron al vacío. Los sólidos se purificaron por cromatografía en columna (Biotage; gradiente del 0 % al 15 % de MeOH:DCM; columna de gel de sílice de 10 g-HP), dando 165 mg de 1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxamida. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,01 (t, 3 H), 1,45 (d, $J = 6,57$ Hz, 6 H), 1,63 (m, $J = 7,45, 7,45, 7,45, 7,45, 7,33$ Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,74 (t, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,64 (s a, 2 H), 5,45 (quin, $J = 6,63$ Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,28$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 3,28$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,74 (s a, 1 H), 12,46 (s a, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,7.

Ejemplo 370

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxamida

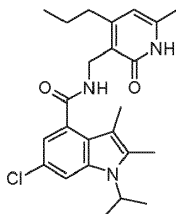


30 Se preparó *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1*H*-indolo-4-carboxamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 369. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,45 (d, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,63 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 5,35 - 5,57 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,34$ Hz, 1

H), 6,94 (d, $J = 3,28$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,66 (s a, 1 H), 12,73 (s a, 1 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 368,1.

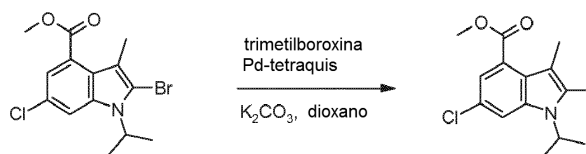
Ejemplo 371

6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida



5

a) 6-Cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

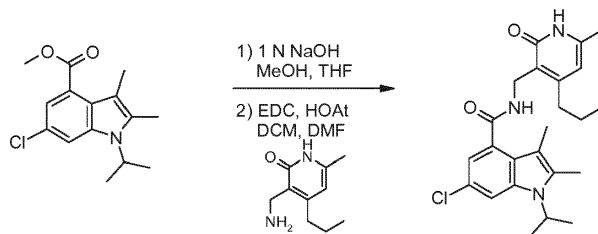


A una solución agitada de 2-bromo-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,451 mmol), Trimetilboroxina (0,30 ml, 2,146 mmol) y carbonato potásico (0,31 g, 2,243 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió paladio tetraquis (0,18 g, 0,156 mmol). La reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 18 h. Después de 3 h, se añadieron 100 μ l más de trimetilboroxina. La reacción se concentró al vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 10 % en hexanos) dio el producto 6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,33 g, 1,180 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite espeso transparente. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 7,80$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 4,81 (dt, $J = 6,9, 13,9$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H) EM(EN)+ m/e 280,1 $[M+H]^+$.

10

15

b) 6-Cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida



20

J A una solución agitada de 6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (320 mg, 1,144 mmol) en Metanol (12 ml) y Tetrahidrofurano (THF) (4 ml) se le añadió NaOH 1 N (4 ml, 4,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo (baño de aceite a 70 °C) durante 18 h. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N (4 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el ácido carboxílico (0,30 g, 1,14 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM(EN)+ m/e 266,1 $[M+H]^+$.

25

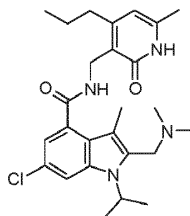
Al ácido carboxílico anterior se le añadieron 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (230 mg, 1,276 mmol), HOAt (160 mg, 1,176 mmol), Diclorometano (12 ml) y N,N-Dimetilformamida (4,00 ml) para disolver. Con agitación, se añadió la base libre de EDC (210 mg, 1,353 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SF25-40 g, EtOAc del 50 al 100 % en CH_2Cl_2) (agotado). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron al vacío. El sólido restante se trituró con CH_2Cl_2 al 25 % en hexanos, se filtró, se lavó con hexanos y se secó al vacío, dando el producto 6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida (431 mg, 1,007 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 11,49$ (s, 1 H), 8,16 (t, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,75 (dt, $J = 6,9, 13,9$ Hz, 1 H), 4,31 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 2,52 (2H en DMSO), 2,33 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,61 - 1,51 (m, 2 H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). EM(EN)+ m/e 428,3 $[M+H]^+$.

30

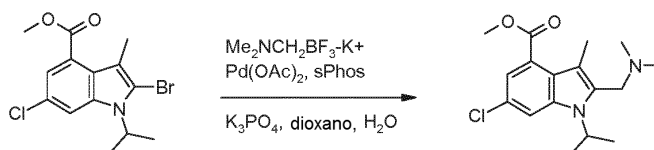
35

Ejemplo 372

6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida

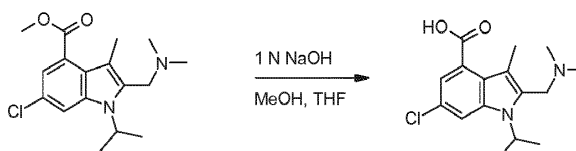


- 5 a) 6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



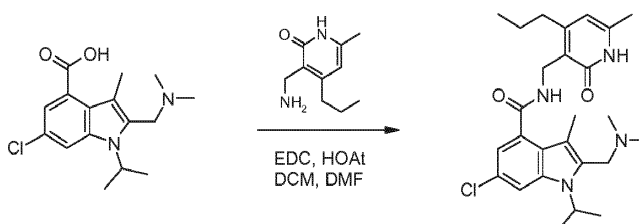
A una mezcla agitada de 2-bromo-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,90 mmol), ((dimetilamino)metil)trifluorborato potásico (0,5 g, 3,03 mmol) y fosfato potásico (1,9 g, 8,95 mmol) (purgado con N₂) en dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (25 mg, 0,111 mmol) y sPhos (90 mg, 0,219 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h en una atmósfera de N₂. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se filtró para retirar los insolubles. La fase de EtOAc se retiró, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, (NH₄OH al 5 %/MeOH) del 0 al 2 % en CH₂Cl₂). Las fracciones de producto se combinaron, se evaporaron a sequedad al vacío, dando el producto 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,45 g, 1,394 mmol, rendimiento del 48,0 %) en forma de un aceite de color amarillo claro (únicamente puro al 84 % por CLEM). Éste se usó tal cual en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,96 (dt, J = 7,1, 14,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,52 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,16 (s, 6 H), 1,53 (d, J = 7,1 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 323,2 [M+H]⁺, 278,1 [M+H]⁺ -45 (HNMe₂).

- 20 b) Sal clorhidrato del ácido 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico



A 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,44 g, 1,363 mmol) se le añadió HCl 6 N (20 ml, 120 mmol). La reacción se purgó con N₂, se fijó un condensador de reflujo, se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con un volumen igual de agua, se lavó con EtOAc, y se evaporó a sequedad al vacío, dando el producto sal clorhidrato del ácido 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (0,42 g, 1,216 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color beige. (puro al 86 % por CLEM, contiene ~10 % del subproducto de des-cloro de la reacción anterior). Se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,19 (s a, 1 H), 10,45 (s a, 1 H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,91 (quin, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 309,2 [M+H]⁺, 264,1 [M+H]⁺ -45 (HNMe₂).

- 30 c) 6-Cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida



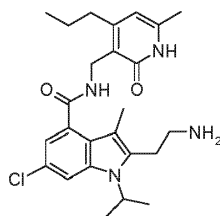
A la sal clorhidrato del ácido 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (0,42 g, 1,216 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (0,22 g, 1,221 mmol), HOAt (0,17 g, 1,249 mmol) se le añadieron diclorometano (16 ml), N,N-Dimetilformamida (4 ml) y N-metilmorfolina (135 µl, 1,228 mmol). La mezcla se agitó y se añadió base libre de EDC (0,20 g, 1,288 mmol). Después de agitar durante 2 h, el análisis por CLEM

5 mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, (NH₄OH al 5 % en MeOH) del 0 al 8 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad y después se recogieron en EtOAc al 20 % en hexanos. El raspado cristalizó el producto que se filtró y se lavó con hexanos, dando el producto 6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida

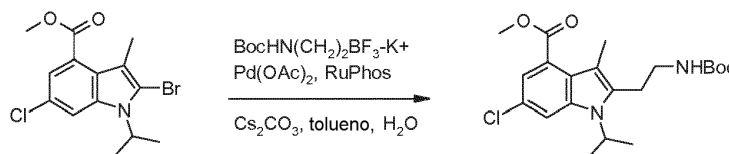
10 (362 mg, 0,769 mmol, rendimiento del 63,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,49 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,91 (quin, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,52 (2H en DMSO), 2,14 (s, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,53 (m, 2 H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 6 H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). EM(EN)+ m/e 471,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 373

15 2-(2-Aminoetil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida



a) 2-(2-((terc-Butoxicarbonil)amino)etil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

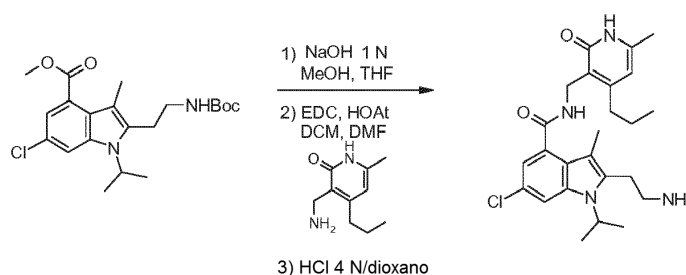


20 A una mezcla agitada de 2-bromo-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,37 g, 1,074 mmol), 2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato potásico (0,30 g, 1,195 mmol) y Cs₂CO₃ (1,0 g, 3,07 mmol) (purgado con N₂) en tolueno (12 ml) y agua (4 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (20 mg, 0,089 mmol) y RuPhos (80 mg, 0,171 mmol). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 18 h en una atmósfera de N₂. El análisis por CLEM aún mostraba MP. Se añadió una porción más de acetato de paladio (II) (20 mg, 0,089 mmol) y RuPhos

25 (80 mg, 0,171 mmol) y la reacción se agitó a 95 °C durante 18 h más. El análisis por CLEM mostró que la reacción se hizo ahora en su mayor parte. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se filtró para retirar los insolubles. La fase de EtOAc se retiró, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 25 % en hexanos). Se recogieron tres fracciones. La primera fracción contenía una cantidad significativa del producto desbromo, la segunda fracción era

30 una mezcla de productos desconocidos, y la última fracción contenía producto (Nota; orden opuesto del análisis por TLC). Las fracciones de producto se combinaron, se evaporaron a sequedad al vacío, se trituraron con hexanos, se filtraron y se secaron al vacío, dando el producto 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (148 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 33,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,07 (c, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,97 - 2,85 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 409,2 [M+H]⁺.

b) 2-(2-Aminoetil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida



Se añadió 3-Metil-1H-indolo-4-carboxilato (140 mg, 0,342 mmol) en Metanol (9 ml) y Tetrahidrofurano(3 ml) NaOH 1 N (2 ml, 2,000 mmol). La reacción se calentó a reflujo (baño de aceite a 70 °C) durante 18 h (la reacción avanzó muy lentamente a 60 °C con solo 1 ml de NaOH 1 N). La reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N (2 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el ácido carboxílico (0,14 g, 0,354 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(EN)+ m/e 395,0 [M+H]⁺.

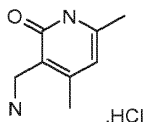
Al ácido carboxílico anterior se le añadieron 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1 H)-ona (80 mg, 0,444 mmol), HOAt (60 mg, 0,441 mmol), diclorometano (12 ml) y N,N-Dimetilformamida (3,00 ml) hasta disolverse. Con agitación, se añadió la base libre de EDC (70 mg, 0,451 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SF25-40 g, EtOAc del 50 al 100 % en CH₂Cl₂), dando el producto final Boc protegido (0,20 g, 3,59 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(EN)+ m/e 557,3 [M+H]⁺.

El anterior se disolvió con MeOH (5 ml), después se trató, mientras se agitaba, con una solución de HCl 4 N en dioxano (10 ml, 40,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad al vacío. El sólido se trituró con Et₂O, se filtró, se lavó con hexanos y se secó al vacío, dando el producto sal clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida (161 mg, 0,326 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM(EN)+ m/e 457,2 [M+H]⁺.

Intermedios

Intermedio 1

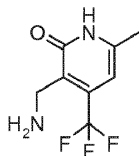
20 Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona



Se cargó paladio sobre carbono (10 %) (3,24 g) en una botella Parr seca de 2 l y se añadió una pequeña cantidad de ácido acético. A continuación se añadieron 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202,7 mmol), acetato sódico (30,75 g, 375,0 mmol), óxido de platino (0,218 g), y ácido acético (1 l). La botella se tapó, se puso en un aparato Parr, y se agitó en una atmósfera de H₂ (100 psi (689,48 kPa)) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se retiró para dar un residuo, que se trató con 150 ml de conc. HCl, y los sólidos formados se filtraron. El filtrado de color amarillo se concentró. Al compuesto en bruto se le añadieron 30 ml de HCl conc. y 150 ml de EtOH, el contenido se enfrió a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, éter y se secaron. El producto se recogió como 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados a menores escalas y se trituró con éter, dando 51 g del compuesto puro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 3 H) 5,93 - 6,01 (m, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H).

Intermedio 2

3-(Aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona

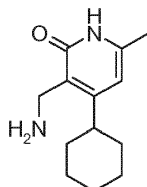


35 En una botella Parr seca de 500 ml equipada con entrada de nitrógeno se añadieron acetato sódico (1,502 g, 18,30 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (1,579 g, 0,742 mmol), óxido de platino (IV) (0,011 g, 0,049 mmol) y una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores, en una corriente de nitrógeno. A continuación, se añadió 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo (2,0 g, 9,89 mmol) seguido de ácido acético (175 ml) mientras estaba en una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se cerraron herméticamente, se pusieron en un agitador Parr y se hicieron reaccionar a 40 psi (275,79 kPa) de H₂ durante aprox. 6 h, manteniendo el H₂ entre 20 y 40 psi (137,90 y 275,79 kPa) (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la almohadilla filtrante se lavó adicionalmente con una pequeña cantidad de ácido acético. Los volátiles se retiraron al vacío, proporcionando un residuo, que se secó a alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl conc. (12 ml), se agitó y se filtró. El filtrado transparente se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El sólido recogido se suspendió en HCl conc. (2 ml) y se diluyó con EtOH (13 ml). Los contenidos se agitaron y se almacenaron a aprox. 0 °C (congelador) durante 30 min, dando un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con etanol frío (5 ml). El sólido se filtró y se secó en una estufa de vacío durante 1 h para dar 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona (0,95 g, 40 %). CLEM E-S (M+H) =

206,9, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,40 - 3,62 (m, 2 H), 3,87 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 8,12 - 8,37 (m, 3 H).

Intermedio 3

3-(Aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona



5

3a) 4-Ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

A una suspensión agitada de CrCl₂ (58 g, 472,8 mmol) en THF (1500 ml) se le añadió una solución en THF (500 ml) de 1,1-dicloro-2-propanona (10 g, 78,8 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (8,84 g, 78,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla de reacción se filtró a través de una fase de Celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto (10 g) se añadió a una solución de DMSO (150 ml) que contenía t-BuOK (7,5 g, 65,7 mmol) y cianoacetamida (6,1 g, 72,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más cantidad de t-BuOK (22,5 g, 197,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de oxígeno durante 1 h más. Los contenidos se purgaron con argón, se diluyeron con 4 volúmenes de H₂O, y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (4,5 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,25 (s, 1 H), 2,61-2,65 (m, 1 H), 2,22 (s, 3H), 1,66-1,79 (m, 4H), 1,24-1,46 (m, 6H).

10

15

3b) 3-(Aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona

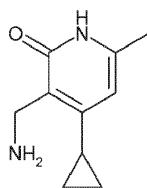
A una solución en THF enfriada en baño de hielo (100 ml) del producto de la etapa 1 (2 g, 9,26 mmol) se le añadieron NaBH₄ (0,81 g, 21,3 mmol) e I₂ (2,3 g, 9,26 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición lenta de HCl 3 N (1 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, dando 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona en forma de un sólido (0,5 g, 25 %). CLEM E-S (M+H) = 221,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (s a, 1 H), 7,80-7,93 (s a, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,58-1,72 (m, 5H), 1,19 - 1,41 (m, 5H).

20

25

Intermedio 4

3-(Aminometil)-4-ciclopropil-6-metil-2(1*H*)-piridinona

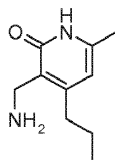


El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (Intermedio 3) usando 4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (5 g, 28,7 mmol). Obtenido: 0,50 g (10 %). CLEM E-N(M+H) = 179,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,76 - 11,78 (s a, 1 H), 7,82 - 7,92 (s a, 3H), 5,61 (s, 1 H), 3,94 - 3,99 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 0,95 - 1,01 (m, 2H), 0,74 - 0,79 (m, 2H).

30

Intermedio 5

3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona



35

5a) 6-Metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

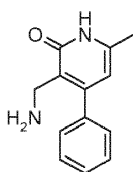
- 5 A una solución de DMSO (300 ml) que contenía t-BuOK (20 g, 178 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) se le añadió (3E)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmol), y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más cantidad de t-BuOK (60 g, 534 mmol) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de oxígeno durante 1 h más. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H₂O, y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (10 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,25 - 12,40 (s a, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 2,53 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,57 - 1,64 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

5b) 3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona

- 10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1H)-piridinona (Intermedio 3) usando 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (2 g, 11,2 mmol). Obtenido: 1,2 g (60 %). CLEM E-N (M+H)= 181,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (s a, 3H), 5,99 (s, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermedio 6

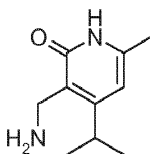
- 15 3-(Aminometil)-6-metil-4-fenil-2(1H)-piridinona



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (Intermedio 5) usando (3E)-4-fenil-3-buten-2-ona (20 g, 137 mmol). CLEM E-S (M+H) = 215,0, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,2 - 12,3 (s a, 1 H), 7,88 - 8,00 (s a, 3H), 7,43 - 7,51 (m, 3H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 6,08 (s, 1 H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Intermedio 7

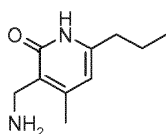
3-(Aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (Intermedio 5) usando (3E)-5-metil-3-hexen-2-ona (20 g, 137 mmol). CLEM E-S (M+H) = 181,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (s a, 1 H), 7,86 - 7,96 (s a, 3H), 6,10 (s, 1 H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,08 (d, 6H).

Intermedio 8

3-(Aminometil)-4-metil-6-propil-2(1H)-piridinona



- 30 8a) 4-Metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

- 35 A una solución de NaNH₂ (32,5 g, 862 mmol) en éter anhidro (500 ml) a 30 °C se le añadió gota a gota una mezcla de éster etílico del ácido butírico (50 g, 431 mmol) y acetona (37,5 g, 646,5 mol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua con agitación. Se añadió más cantidad de éter, y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 5,0 con HCl 2 N y después a pH 7,5 con Na₂CO₃. Después, la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto, 2,4-heptanodiona (20 g, 156 mmol), y 2-cianoacetamida (13,12 g, 156 mmol) se suspendieron en EtOH (160 ml) a 75 °C, seguido de la adición de piperidina (13,2 g, 156 mmol). Los contenidos se agitaron y se calentaron a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura

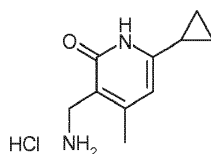
ambiente y se filtró. El sólido recogido se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se secó, dando 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (11 g, 40 %). CLEM E-S (M+H) = 181,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,3 - 12,4 (s a, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,64 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

8b) 3-(Aminometil)-4-metil-6-propil-2(1*H*)-piridinona

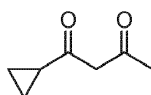
- 5 Se pusieron acetato sódico (3,5 g, 42,6 mmol), paladio sobre carbono (0,81 g) y óxido de platino (0,1 g) en una botella Parr seca lavada abundantemente con nitrógeno, seguido de la adición de una pequeña cantidad de ácido acético (para humedecer los catalizadores). Se añadió una solución de 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (5 g, 28 mmol) en ácido acético en la botella Parr seguido de más cantidad de ácido acético (200 ml). El recipiente se tapó, se puso en un aparato Parr y se hidrogenó a 45 psi (310,26 kPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (sal TFA) como 4,1 g (87 %). CLEM E-S (M+H) = 181,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (s a, 1 H), 7,83 - 7,88 (s a, 3H), 5,99 (s, 1 H), 3,77 - 3,81 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Intermedio 9

- 15 Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1*H*)-piridinona

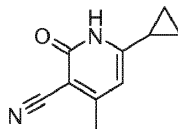


9a) 1-Ciclopropil-1,3-butanodiona



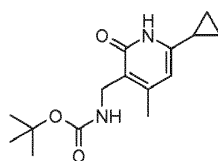
- 20 A una solución en agitación de THF (100 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (5,60 g, 49,5 mmol), seguido de una mezcla de ciclopropil metil cetona (3,27 ml, 33 mmol) y acetato de etilo (9,69 ml, 99 mmol) en 30 ml de THF a 35 °C, mediante un embudo de adición durante un periodo de 25 min. Los contenidos se calentaron y se agitaron a 60 °C. Después de 3 h, los contenidos se retiraron del calentamiento, y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con 30 ml de HCl 2 N y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc del 0 al 15 % en hexanos) con buena separación proporcionó 1-ciclopropil-1,3-butanodiona en forma de un aceite de color amarillo claro, 3,9 g en ~75 % de pureza (disolvente residual), para un rendimiento total del 70 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 1,09-1,15 (m, 2 H), 1,59-1,69 (m, 1 H), 2,04 (s, 3H), 5,63 (s, 1 H), 15,5 - 16,0 (s a, 1H).

- 30 9b) 6-Ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



- 35 A una solución agitada de etanol (5 ml) se le añadieron 1-ciclopropil-1,3-butanodiona (505 mg, 3,00 mmol) y cianoacetamida (252 mg, 3,00 mmol), y el contenido heterogéneo se calentó hasta que se hizo homogéneo (aprox. 75 °C). Se añadió piperidina (0,395 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, en la que surgió precipitación. El precipitado sólido se filtró y se apartó. El filtrado se concentró al vacío y el residuo oleoso se trató con una cantidad mínima de EtOAc y después 10 ml de hexanos, proporcionando un segundo extracto de sólido. Los extractos de producto sólido se combinaron, se suspendieron en agua (7 ml), se agitaron vigorosamente y se filtraron al vacío, proporcionando 6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 73 %). CLEM E-S (M+H) = 175,1, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,01 - 1,09 (m, 2 H), 1,28 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 2 H), 1,95-2,01 (m, 1 H), 2,43 (s, 3H), 5,82 (s, 1 H).

9c) [(6-Ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



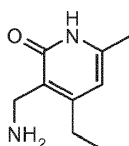
Se añadió 6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (0,35 g, 2,01 mmol) a metanol (20 ml) y el contenido agitado se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añadió di-terc-butiloxycarbonilo (0,933 ml, 4,02 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió en $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,055 g, 0,201 mmol) en forma de un sólido y se agitó durante 5 min. Después, se añadió NaBH_4 (0,532 g, 14,06 mmol) en 6 porciones con aumentos de 5 min entre cada porción. Después, el baño de hielo se retiró y el contenido se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de 3 porciones más de NaBH_4 (0,532 g, 14,06 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los contenidos se inactivaron mediante la adición de dietiletilen amina (0,218 ml, 2,01 mmol) y se agitaron durante 45 min a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con más cantidad de NaHCO_3 . Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 10 % en diclorometano). El producto recogido se secó a alto vacío durante 1 h, y después se trató con éter y se filtró. Después del secado en una estufa de vacío a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, se recogió [(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,28 g, 50 %). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,73 - 0,80 (m, 2 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,95 (d, $J = 5,31$ Hz, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 6,51 (t, $J = 4,80$ Hz, 1H) ,11,50 (s a, 1 H).

9d) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1H)-piridinona

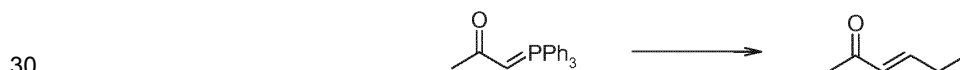
Se añadió [(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,28 g, 1,006 mmol) a EtOAc (9 ml) y metanol (1,0 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano (5,03 ml, 20,12 mmol), y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los volátiles se eliminaron al vacío, proporcionando un sólido. El sólido se trituró con éter, se filtró y se secó en una estufa de vacío a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. El compuesto del título se recogió (0,22 g, rendimiento del 100 %). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,78 - 0,86 (m, 2 H), 0,95 - 1,03 (m, 2 H), 1,83 (tt, $J = 8,46, 5,05$ Hz, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 3 H), 3,75 (c, $J = 5,47$ Hz, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 8,02 (s a, 3 H), 11,92 (s a, 1 H).

Intermedio 10

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

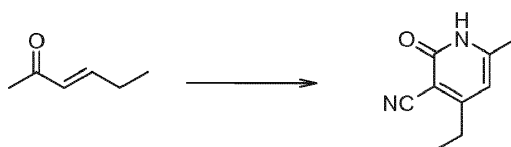


10a) Hex-3-en-2-ona



A una solución agitada de 1-(trifenilfosforaniliden)-2-propanona (100 g, 307 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió propionaldehído (140 ml, 1929 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se controló por TLC. El disolvente (DCM) se retiró por destilación usando destilación habitual. Después, el residuo se destiló usando destilación fraccional al vacío (-450 mbar) y el producto deseado se aisló. El compuesto del título, hex-3-en-2-ona (20 g, 66 %), se recogió a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 1,071-1,121 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,250-2,299 (m, 5H), 6,054-6,094 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,823-6,895 (m, 1H).

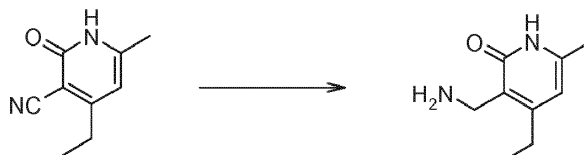
10b) 4-Etil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo



A una solución agitada de $t\text{-BuOK}$ (22,85 g, 204,08 mmol) y cianoacetamida (18,8 g, 224,1 mmol) en DMSO (300 ml) se le añadió hex-3-en-2-ona (20 g, 204,08 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después, la

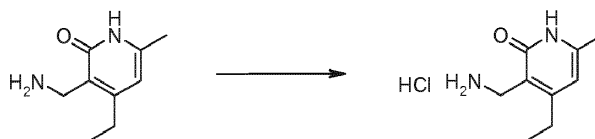
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió más cantidad de t-BuOK (68,5 g, 612,05 mmol). El gas argón se desplazó por el gas oxígeno y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente en presencia de oxígeno. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua (100 ml) seguido de HCl 4 N (120 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (1 l) y se secó, proporcionando el compuesto del título, 4-etil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo (10,5 g, 31 %), en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 1,148-1,185 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 2,237 (s, 3H), 2,557-2,614(m, 2H), 6,211 (s, 1 H), 12,330 (s ancho, 1H). EM(EN) [M+H]⁺ 161,06.

10c) 3-(Amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1 H)-ona



A una suspensión de níquel Raney (6 g) en metanol (200 ml) se le añadieron 4-etil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo (10 g, 61,7 mmol) y amoniaco metanólico (750 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a presión de hidrógeno (80 psi (551,58 kPa)) durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna de filtro usando gel de sílice (malla 60-120), eluida con MeOH al 10 % en CHCl₃, proporcionando 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (5,6 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz) (amina libre): δ ppm 1,063-1,101 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 2,101 (s, 3H), 2,412-2,449 (m, 2H), 3,448 (s, 2H), 5,835 (s, 1H). EM(EN) [M+H]⁺ 167,06.

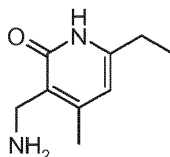
10d) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1 H)-ona



Se suspendió 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1 H)-ona, (5,6 g, 33 mmol) en DCM (560 ml) y el contenido/partículas insolubles se filtraron. El filtrado se concentró y se secó. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (16 ml, 66 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a alto vacío y se secó. El sólido en bruto resultante se trituró con hexano (150 ml) y se filtró. El sólido se secó al vacío. Se recogió clorhidrato de 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (5,9 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,082-1,120 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 2,179 (s, 3H), 2,503-2,544 (m, 2H), 3,785-3,798 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,024 (s, 1 H), 7,985 (s ancho, 2H), 11,858 (s ancho, 1H). EM(EN) [M+H]⁺ 167,2.

Intermedio 11

3-(aminometil)-6-etil-4-metil-2(1H)-piridinona



11a) 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

A una solución de t-BuOK (17,2 g, 153 mmol) y cianoacetamida (13 g, 153 mmol) en CH₃CN (225 ml) se le añadió (3E)-3-hexen-2-ona (15 g, 153 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de t-BuOK (51,4 g), y el N₂ se desplazó por oxígeno. Después de agitar durante 1 h sin refrigeración externa, la mezcla se diluyó con HCl 4 N, que se añadió lentamente y con buena agitación. La mezcla se filtró, se lavó con EtOH y se secó, dando 6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (5 g, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s a, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 2,45 (c, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

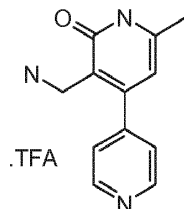
11 b) 3-(aminometil)-6-etil-4-metil-2(1H)-piridinona

A una solución en THF enfriado con un baño de hielo (200 ml) de 6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (7 g, 43,2 mmol) se le añadieron NaBH₄ (4,2 g, 108 mmol) y I₂ (11,2 g, 43,2 mmol), y el contenido se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de

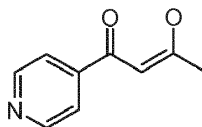
reacción se enfrió, y se neutralizó cuidadosamente mediante la adición lenta de HCl 4 N a 0 °C. La mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC, dando 3-(aminometil)-6-etil-4-metil-2(1*H*)-piridinona en forma de una sal TFA(1,9 g, 26,4 %). CLEM MH+ = 167,1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s a, 1 H), 7,82 (s a, 3H), 5,97 (s, 1H), 3,75-3,77 (m, 2H), 2,39 (c, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

5 Intermedio 12

3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1*H*)-ona

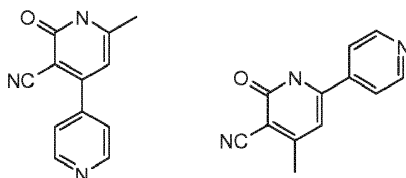


12a) (2*Z*)-3-Hidroxi-1-(4-piridinil)-2-buten-1-ona



- 10 A una solución de 4-piridinacarboxilato de etilo (30 g, 198 mmol) y acetona (34,58 g, 595 mmol) en THF (150 ml) se le añadió lentamente NaOMe (12,87 g, 238 mmol) a 35-40 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, dando un sólido, que se lavó con *t*-BuOMe, y se disolvió en H₂O. La solución se acidificó con ácido acético y el producto oleoso resultante se extrajo con CHCl₃. El disolvente se retiró al vacío, y el producto en bruto se obtuvo (12 g, 37 %)
- 15 y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 6,63 (s, 1 H), 2,21 (s, 3H); nota: no aparece OH enólico.

12b) 6-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo y 4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2,4'-bipiridin-5-carbonitrilo



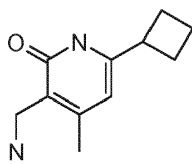
- 20 A una solución de (2*Z*)-3-hidroxi-1-(4-piridinil)-2-buten-1-ona (8 g, en bruto, 49 mmol) y cianoacetamida (4,12 g, 49 mmol) en EtOH anhidro (100 ml) se le añadió piperidina (4,17 g, 49 mmol) en una atmósfera de N₂ a 75 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración, el sólido se recogió y se lavó con H₂O, dando el producto en bruto (4 g) en forma de dos isómeros. Después de la separación por HPLC, se obtuvieron 1,8 g de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo y 1,2 g de 4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2,4'-bipiridin-5-carbonitrilo. La identidad de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo es estableció por un análisis nOE. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s a, 1 H), 8,75 (d, 2H), 7,58 (d, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 2,31 (s, 3H).

12c) 3-(Aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1*H*)-ona

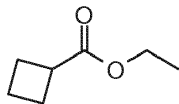
- 30 A una solución en THF enfriada en un baño de hielo (100 ml) de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo (4 g, 18,9 mmol) se le añadieron NaBH₄ (1,43 g, 37,9 mmol) e I₂ (4,81 g, 18,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con HCl 4 N. La mezcla se concentró al vacío, dando el compuesto en bruto, que se purificó por HPLC, dando 3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1*H*)-ona (1,9 g, 31 %) en forma de una sal TFA. CLEM MH+ = 216,0 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ en D₂O) δ 8,87(d, 2H), 7,87 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,65 (s a, 2H), 2,17 (s, 3H).

35 Intermedio 13

3-(Aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1*H*)-piridinona

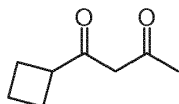


13a) Ciclobutanocarboxilato de etilo



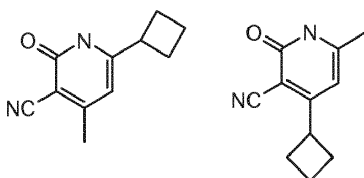
5 A una solución de ácido ciclobutanocarboxílico (50 g, 500 mmol) en EtOH (1,2 l) se le añadió lentamente H₂SO₄ (20 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, y después se enfrió y se vertió en H₂O. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando ciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (44 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 4,04 (c, 2H), 3,04 (m, 1 H), 2,12 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

10 13b) 1-Ciclobutil-1,3-butanodiona



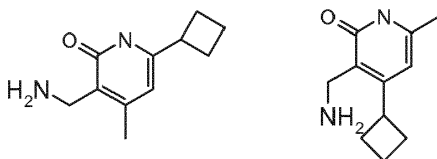
15 A una solución de NaNH₂ (11,7 g, 91 mmol) en éter anhidro (150 ml) en una atmósfera de N₂ a 30 °C se le añadió gota a gota una mezcla de ciclobutanocarboxilato de etilo (19,2 g, 150 mmol) y acetona (21,75 g, 375 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h, después se vertió sobre hielo-agua con agitación. Se añadió éter y los componentes sin reaccionar se extrajeron en la fase orgánica. El extracto acuoso transparente se acidificó a pH 5,0 con HCl 2 N, y después a pH 7,5 con Na₂CO₃. La solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto de 1-ciclobutil-1,3-butanodiona (9,7 g, 76 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 5,42 (s, 1 H), 3,66 (s, 1 H), 2,11-2,23 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,99 (m, 2H).

20 13c) 6-Ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



25 A una solución de 1-ciclobutil-1,3-butanodiona (1,5 g, 10,7 mmol) y cianoacetamida (1,07 g, 12,8 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió piperidina (1,08 g, 12,8 mmol) a 75 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se produjo la precipitación. Los contenidos se filtraron, y el sólido filtrado se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla heterogénea se filtró y se secó, dando una mezcla de 6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (1,14 g, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ en D₂O) δ 12,15-12,30 (s a, 2H), 6,39 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 2,40-2,28 (m, 7 H), 2,23-2,25 (m, 3H), 2,18-2,21 (m, 4H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H).

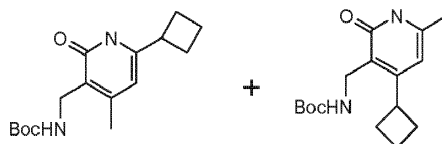
30 13d) 3-(Aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-ciclobutil-6-metil-2(1H)-piridinona



35 A una solución en THF enfriada en un baño de hielo (100 ml) de 6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (6 g, 32 mmol) se le añadieron NaBH₄ (2,73 g, 71,8 mmol) e I₂ (8,3 g, 32 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con HCl 6 N. Los

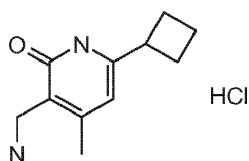
contenidos se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC, dando una mezcla de 3-(aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1*H*)-piridinona y 3-(aminometil)-4-ciclobutil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (5,6 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60-11,70 (s a, 2H), 7,85 (s a, 4H), 6,15 (s, 1 H), 6,03 (s, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,05-2,10 (m, 6H), 1,88-1,93 (m, 4H), 1,69-1,79 (m, 4H).

- 5 13e) [(6-Ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo y [(4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 10 A una solución enfriada en un baño de hielo de 3-(aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1*H*)-piridinona y 3-(aminometil)-4-ciclobutil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (3,5 g, 18 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml) se le añadieron BoC₂O (4,68 g, 21,8 mmol) y trietilamina (5,4 g, 54 mmol). Después, los contenidos se agitaron durante 30 min a 30 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo-agua, tiempo durante el cual se produjo la precipitación. La mezcla de reacción se filtró y se secó, dando una mezcla de los productos en bruto. Los productos en bruto se separaron por HPLC, dando [(6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,1 g, 20 %) y [(4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 9,5 %). Datos para [(6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s a, 1 H), 6,49 (s a, 1 H), 5,86 (s a, 1 H), 3,85 (s a, 2H), 1,97-2,14 (m, 7H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 1,72-1,77 (m, 1 H), 1,28 (s, 9H).
- 15

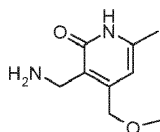
- 13f) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1*H*)-piridinona



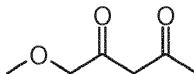
- 20 Una solución de [(6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,1 g, 7,2 mmol) en HCl 4 N (in 15 ml 1,4 dioxano) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó, dando 3-(aminometil)-6-ciclobutil-4-metil-2(1*H*)-piridinona en forma de una sal HCl (1,95 g, 90 %). CLEM MH+ = 193,1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 8,01 (s, 3H), 6,04 (s, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 1H).

- 25 Intermedio 14

3-(Aminometil)-6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2(1*H*)-piridinona

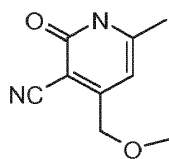


- 14a) 1-(Metiloxi)-2,4-pentanodiona



- 30 A una solución de sodio (5,83 g, 243,3 mmol) en tolueno seco (62,5 ml) se le añadió (metiloxi)acetato de etilo (24 g, 203,4 mmol) a -5 °C. Después de agitar durante 3 h, se añadió lentamente acetona (14 g, 231,4 mmol), después de lo cual la mezcla se volvió de color pardo y viscosa. A continuación, se añadieron 72 ml de terc-butil metil éter, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, tiempo después del cual la sal sódica precipitó. Después de la recogida y el lavado con más cantidad de terc-butil metil éter, la sal sódica se disolvió en 46 ml de H₂SO₄ al 20 %. Los contenidos se extrajeron con terc-butil metil éter y las fases orgánicas se concentraron, proporcionando 1-(metiloxi)-2,4-pentanodiona (9,76 g, 36,9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 5,76 (s, 1 H), 3,96 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
- 35

- 14b) 6-Metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



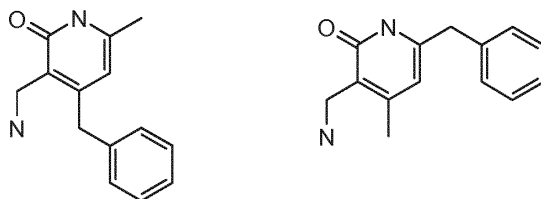
5 Se disolvieron 1-(metiloxi)-2,4-pentanodiona (9,51 g, 73,12 mmol) y cianoacetamida (6,17 g, 73,12 mmol) en EtOH (76 ml) y se calentaron hasta que hicieron homogéneos (aprox. 75 °C). Se añadió piperidina (6,25 g, 73,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 min seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Los contenidos se filtraron, dando un sólido que se suspendió en 140 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 20 min. La mezcla heterogénea se filtró, proporcionando 6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (7,8 g, 65,6 %). CLEM MH+ = 179,0 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s a, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,40 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

14c) 3-(Aminometil)-6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2(1H)-piridinona

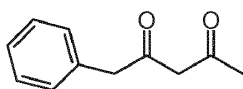
10 Se suspendió 6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (1,000 g, 5,61 mmol) en ácido acético (150 ml) y la solución se pasó a través de un instrumento H-cube equipado con un cartucho Ni Raney a una velocidad de 1 ml/min a 50 psi (344,74 kPa) (344,74 kPa) y 60 °C. Después de 18 h, el ácido acético se retiró a presión reducida y el residuo restante se disolvió en MeOH. La solución metanólica se pasó a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm de teflon. El filtrado metanólico se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gemini 50 x 100 15 5 µm. Realización 1: 3 min, 90-10 %. Realización 2. 5 min al 0-10 %. Realización 3. 10 min, 0-20 %. Las fracciones de producto se concentraron a sequedad en un instrumento Genevac HT-4, proporcionando 3-(aminometil)-6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2(1H)-piridinona en forma de un sólido ceroso de color gris pálido (900 mg, rendimiento del 70,2 %) CLEM MH+ = 183,0 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s a, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,39 (s, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

20 Intermedio 15

3-(Aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona

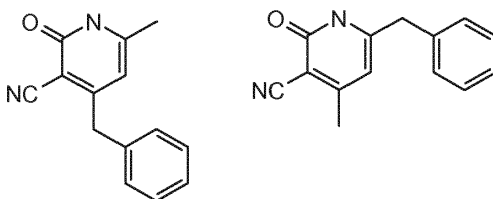


15a) 1-Fenil-2,4-pentanodiona



25 A una solución de NaNH₂ (19,02 g, 480 mmol) en éter anhidro (400 ml) en una atmósfera de N₂ a -5 °C se le añadió gota a gota fenilacetato de etilo (19,2 g, 150 mmol) y después acetona (21,23 g, 370 mmol) con agitación vigorosa. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se acidificó a pH 4,0 - 5,0 con HCl 1 N. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 44 %). RMN ¹H 30 (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 15,49 (s a, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 5,53 (s, 1 H), 3,66 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

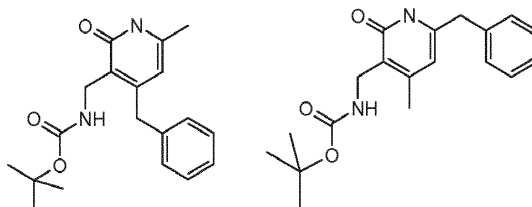
15b) 6-Metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



35 Se disolvieron 1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 104 mmol) y cianoacetamida (8,74 g, 104 mmol) en EtOH (104 ml) y se calentaron hasta que se hicieron homogéneos (aprox. 75 °C). Se añadió piperidina (8,86 g, 104 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 -30 min seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se produjo la precipitación. Los contenidos heterogéneos se filtraron, dando un sólido que se

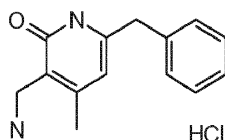
suspendió en 200 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 20 min. La mezcla heterogénea se filtró, proporcionando 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (12,06 g, 52 %). CLEM MH+ = 225,1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (mezcla de compuestos) δ 7,21-7,31 (m, 10H), 6,06 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

5 15c) 3-(Aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



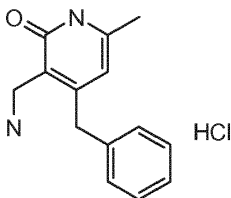
Se pusieron acetato sódico (6,14 g, 74,8 mmol), Pd/C (0,65 g, 1 mmol), y óxido de platino (II) (45 mg, 1 mmol) en una botella Parr seca equipada con entrada de nitrógeno. Se añadió una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores. En el recipiente se añadió una solución de 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (6 g, 26,7 mmol) en ácido acético (300 ml). Los contenidos se cerraron herméticamente y se hidrogenaron en un agitador Parr a 45 psi (310,26 kPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con ácido acético. El filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y se filtró, proporcionando una mezcla en bruto de 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona. La reacción se realizó por duplicado, proporcionando una recuperación en bruto total de 14,5 g. A una solución de la mezcla de producto en bruto anterior (4,0 g, 17,5 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml) se le añadió anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo (5,0 g, 23,4 mmol) y trietilamina (5,2 g, 52,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 h más. Los contenidos se diluyeron con hielo agua y después se filtraron. El sólido recogido se secó y los productos se separaron por HPLC para formar 1,2 g de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55-1,60 (s a, 1 H), 7,20-7,29 (m, 5H), 5,85 (s, 1 H), 3,92 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (s, 9H) y 1,0 g de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50-11,55 (s a, 1 H), 7,18-7,25 (m, 5H), 5,75 (s, 1 H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

15d) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



Una solución de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 3,66 mmol) en HCl 4 N (en 15 ml de 1,4 dioxano) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó, dando 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona en forma de una sal HCl (0,725 g, 87 %). CLEM MH+ = 229,1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9-12,0 (s a, 1 H), 7,99 (s a, 3H), 7,20 (s, 5H), 5,97 (s, 1 H), 3,72-3,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

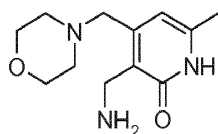
15e) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



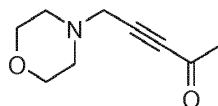
Una solución de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 3,0 mmol) en HCl 4 N (en 15 ml de 1,4 dioxano) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó, dando 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona en forma de una sal HCl (0,600 g, 86 %). CLEM MH+ = 229,1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9-12,0 (s a, 1 H), 8,03 (s a, 3H), 7,16-7,30 (m, 5H), 5,84 (s, 1 H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

Intermedio 16

3-(Aminometil)-6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2(1H)-piridinona



a) 5-(4-Morfolinil)-3-pentin-2-ona



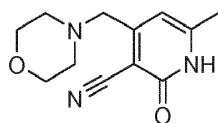
5

A una solución enfriada (-40 °C, CH₃CN/CO₂) de 4-(2-propin-1-il)morfolina (2,2 g, 17,58 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota a través de una jeringa en una atmósfera de N₂ una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (10 ml, 20,00 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se añadió en una porción una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (2,2 ml, 20,69 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 2 h (se dejó calentar lentamente a TA), se interrumpió con NH₄Cl ac., se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. El producto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 80 % en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad, dando el producto 5-(4-morfolinil)-3-pentin-2-ona (2,09 g, 12,50 mmol, rendimiento del 71,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,62 - 3,57 (m, 4 H), 3,56 (s, 2 H), 2,49 - 2,43 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H). EM(EN)+ m/e 168,0 [M+H]⁺.

10

15

b) 6-Metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



A una solución agitada de etóxido sódico al 21 % en peso en EtOH (4,2 g, 12,96 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió 2-cianoacetamida (1,1 g, 13,08 mmol). La reacción se agitó durante 15 min y después se añadió en una porción una solución de 5-(4-morfolinil)-3-pentin-2-ona (2,0 g, 11,96 mmol) en EtOH a la reacción. (La reacción se volvió rápidamente de color rojo oscuro). La reacción se agitó durante una noche a TA, se neutralizó con HCl 6 N (2,17 ml, 13,02 mmol) y se evaporó a sequedad al vacío. Se secó al vacío durante una noche. El sólido oscuro restante se trituró con una solución de (9:1) CH₂Cl₂, MeOH (50 ml), se filtró del material insoluble, se lavó con (9:1) CH₂Cl₂, MeOH, y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El sólido de color oscuro se trituró con una solución de (1:1) EtOAc en hexanos, se filtró, se lavó con (1:1) EtOAc en hexanos, y se secó al vacío, dando un sólido de color pardo (se eliminó un lote de impurezas no polares de realización rápida). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, CH₂Cl₂ del 0 al 15 %/(NH₄OH al 5 % en MeOH) al 20 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con hexanos y se secaron al vacío, dando el producto 6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (0,90 g, 3,86 mmol, rendimiento del 32,3 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

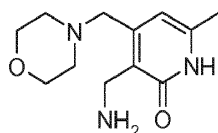
20

25

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,63 - 3,56 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,45 - 2,36 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H)
EM(EN)+ m/e 234,1 [M+H]⁺.

c) 3-(Aminometil)-6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2(1H)-piridinona



35

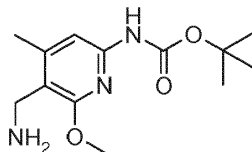
Una solución transparente de 6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (0,60 g, 2,57 mmol) en HOAc (20 ml) se trató en un aparato H-Cube (50 psi (344,74 kPa), 60 °C, 1 ml/min, cartucho de Níquel Raney) durante 18 h durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad, se recogió en un pequeño volumen de MeOH y se trató con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,00 mmol). La mezcla se evaporó a sequedad al vacío (comenzó a retirarse por precipitación durante la evaporación), se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío, dando el producto 3-(aminometil)-6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2(1H)-piridinona (0,76 g, 2,450 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color gris claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,39 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,87 (s a, 4 H), 3,27 (s a, 4 H), 2,22 (s, 3 H).

40

H). EM(EN)+ m/e 238,0 [M+H]⁺(débil), 221,3 [M+H]⁺ -NH₃ (fuerte).

Intermedio 17

(5-(Aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



5 a) 4-Etoxi-2-oxopent-3-enoato de etilo

A una solución agitada de 2,4-dioxopentanoato de etilo (36,5 g, 231 mmol) y ortoformiato de trietilo (41 ml, 246 mmol) en etanol (60 ml) se le añadió cloruro de amonio (3,7 g, 69 mmol). La suspensión se agitó a TA durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa en su mayor parte. (¿Hidroliza en CLEM en algún grado?) La reacción se concentró al vacío. El aceite restante se recogió en Et₂O (300 ml), se filtró para retirar los insolubles, se aclaró con Et₂O y se concentró al vacío. El producto se obtuvo por destilación de recorrido corto al vacío (p.e. 70 a 77 °C a 0,09 mmHg), dando el producto 4-etoxi-2-oxopent-3-enoato de etilo (36,5 g, 47,3 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,24 (s, 1 H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,02 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). EM(EN)+ m/e 186,8 [M+H]⁺, 208,8 M+Na⁺.

15 b) 5-Ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 4-etoxi-2-oxopent-3-enoato de etilo (22,5 g, 121 mmol) y 2-cianoacetamida (9,0 g, 107 mmol) en acetona (250 ml) se le añadió carbonato potásico (15,8 g, 114 mmol). La reacción se calentó a reflujo (baño de aceite 85 °C) durante 10 h (la reacción formó un precipitado espeso en una solución de color rojo intenso). La suspensión se añadió a HCl 1 N frío (230 ml) en hielo. Después de agitar durante 30 min, la suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el producto 5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (14,51 g, 70,4 mmol, rendimiento del 65,7 %) en forma de un sólido de color rosa claro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s a, 1 H), 7,05 (s a, 1 H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). EM(EN)+ m/e 206,8 [M+H]⁺.

c) 5-Ciano-6-metoxi-4-metilpicolinato de etilo

25 A una suspensión agitada de 5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,70 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,0 g, 13,52 mmol). La reacción se aclaró con CH₂Cl₂ y se agitó a TA durante 24 h. (La reacción se aclaró finalmente). A la reacción se le añadió NaOH 1 N (75 ml). Después de agitar durante 10 minutos la mezcla se vertió en un embudo de decantación. La fase de CH₂Cl₂ se retiró, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g, CH₂Cl₂ del 50 al 100 % en hexanos) dio el producto 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolinato de etilo (1,13 g, 5,13 mmol, rendimiento del 52,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (s, 1 H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). EM(EN)+ m/e 221,2 [M+H]⁺.

d) Ácido 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolínico

35 A una solución agitada de 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolinato de etilo (1,0 g, 4,54 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (10 ml) se le añadió NaOH 6 N (2 ml, 12,00 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. (La reacción se aclaró de inmediato). El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a TA y se concentró hasta casi sequedad. La suspensión se neutralizó con HCl 6 N (2 ml), se diluyó con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el producto ácido 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolínico (0,76 g, 3,95 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,65 (s a, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H). EM(EN)+ m/e 192,9 [M+H]⁺.

e) (5-Ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

45 A una solución agitada de ácido 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolínico (0,75 g, 3,90 mmol) en terc-butanol (25 ml) se le añadió trietilamina (0,7 ml, 5,02 mmol). Después de que la reacción se volviera transparente, se añadió gota a gota DPPA (1 ml, 4,64 mmol) durante 5 minutos. La reacción se calentó lentamente a 100 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió a TA y se evaporó a sequedad al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 20 % en hexanos), dando, después de la trituración y la filtración en hexanos, el producto (5-ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,61 g, 2,317 mmol, rendimiento del 59,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 264,0 [M+H]⁺.

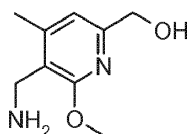
50

f) (5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

Una solución transparente de (5-ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,60 g, 2,279 mmol) en HOAc (5 ml) y etanol (20 ml) se trató en un aparato H-Cube (50 psi (344,74 kPa), 40 °C, 1 ml/min, cartucho de Níquel Raney) durante 18 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa (pura al 86 %). La reacción se evaporó a sequedad al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, (NH₄OH al 5 %/MeOH) del 0 al 12 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío, dando el producto (5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,42 g, 1,571 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,46 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 268,1 [M+H]⁺.

10 Intermedio 18

[5-(Aminometil)-4-metil-6-(metiloxi)-2-piridinil]metanol



a) 6-(Hidroximetil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo

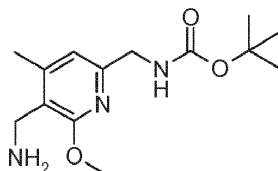
A una suspensión agitada de 5-ciano-6-metoxi-4-metilpicolinato de etilo (5,0 g, 22,70 mmol) y cloruro cálcico (10 g, 90 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y etanol (50,0 ml) a 0 °C en un baño de hielo se le añadió borohidruro sódico (2,5 g, 66,1 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 18 h. Se formó una gran cantidad de precipitado y el análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se añadió un volumen igual de EtOAc y la reacción se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró a través de una fase de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NH₄Cl ac. y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF40-120 g, EtOAc del 0 al 30 % en CH₂Cl₂) dio el producto 6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo (3,75 g, 21,05 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 (s, 1 H), 5,61 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H). EM(EN)+ m/e 179,1 [M+H]⁺.

b) (5-(Aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanol

Una solución transparente de 6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo (0,50 g, 2,81 mmol) en HOAc (5 ml) y Etanol (20 ml) se trató en un aparato H-Cube (50 psi (344,74 kPa), 40 °C, 1 ml/min, cartucho de Níquel Raney) durante 18 h durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa (el producto en bruto contenía un 57 % de producto y un 43 % de subproducto dimérico). La reacción se evaporó a sequedad al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, (NH₄OH al 5 % en MeOH) del 0 al 12 % en CH₂Cl₂) (etapa de gradiente al 8 % para retirar por elución el subproducto dimérico y después al 12 % para retirar por elución el producto). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío, dando el producto (5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanol (0,30 g, 1,646 mmol, rendimiento del 58,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(EN)+ m/e 183,1 [M+H]⁺, 166,1 [M+H]⁺ - NH₃.

Intermedio 19

35 ((5-(Aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



a) 6-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo

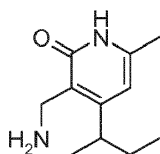
A una solución agitada de 6-(hidroximetil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo (1,50 g, 8,42 mmol), ftalimida (1,3 g, 8,84 mmol) y trifetilfosfina (2,3 g, 8,77 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (50 ml) a 0 °C en un baño de hielo se le añadió gota a gota DIAD (1,8 ml, 9,26 mmol). En unos minutos se formó una suspensión de color blanco. Se añadió más cantidad de THF (-50 ml) para permitir la agitación. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad al vacío. El sólido restante se trituró con un pequeño volumen de EtOAc, se filtró, se lavó con un pequeño volumen de EtOAc, después se secó al vacío, dando el producto 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo (2,12 g, 6,90 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,92 (m, 2 H), 7,92 - 7,87 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H). EM(EN)+ m/e 308,2 [M+H]⁺.

b) ((5-Ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

A una suspensión fina agitada de 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo (2,1 g, 6,83 mmol) en Etanol (100 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,4 ml, 28,9 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se hizo. La suspensión de color blanco espesa se filtró, se prensó en seco, se lavó con EtOH, y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El sólido restante se recogió en Diclorometano (50 ml), se filtró para retirar el material insoluble adicional y se lavó con CH₂Cl₂. Al filtrado transparente con agitación se le añadió Boc₂O (1,809 ml, 7,79 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, el análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60, EtOAc del 0 al 10 % en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el producto ((5-ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1,42 g, 5,12 mmol, rendimiento del 74,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 4,16 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 278,2 [M+H]⁺.

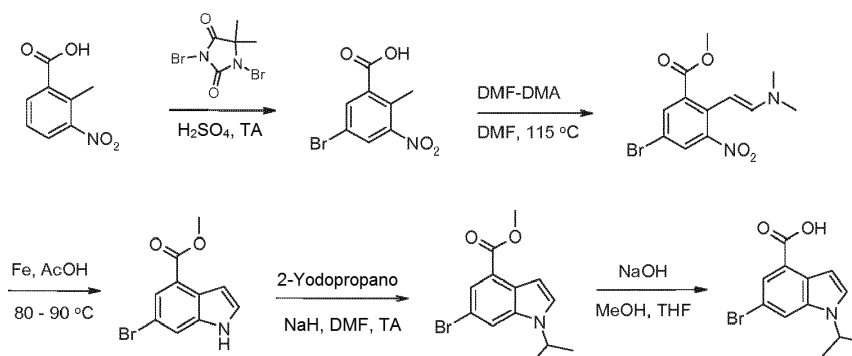
c) ((5-(Aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

Una solución transparente de ((5-ciano-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,65 g, 2,344 mmol) en HOAc (5 ml) y Etanol (20 ml) se trató en un aparato H-Cube (50 psi (344,74 kPa), 40 °C, 1 ml/min, cartucho de Níquel Raney) durante 18 h durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó a sequedad al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, (NH₄OH al 5 %/MeOH) del 0 al 10 % en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío, dando el producto ((5-(aminometil)-6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,58 g, 2,061 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite espeso transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,06 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,53 (s a, 2 H), 1,41 (s, 9 H). EM(EN)+ m/e 282,2 [M+H]⁺.

Intermedio 20

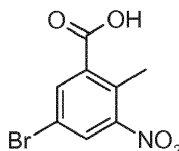
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (Intermedio 10c). CLEM (EN+) m/z = 195,22 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,809-0,774 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,113-1,097 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,504-1,468 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,184 (s, 3H), 2,839-2,822 (d, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,822 (s, 2H), 6,059 (s, 1 H), 8,315 (s a, 2H).

Esquema 8

Intermedio 21

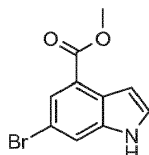
6-Bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

a) Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico



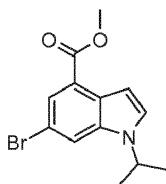
A una solución agitada de ácido 2-metil-3-nitro benzoico (300 g, 1647 mmol) en H₂SO₄ conc. (1,5 l) se le añadió 1,3-dibromo-5,5 dimetil -2,4-imadazolidindiona (258 g, 906 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a hielo-agua (4 l), y el sólido se retiró por precipitación. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua (1,2 l), éter de pet. (1 l) y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (411 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 2,446 (s, 3H), 8,136 (s, 1 H), 8,294 (s, 1H). CLEM (EN-) m/z = 257,93 (M-H)⁻

b) 6-Bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



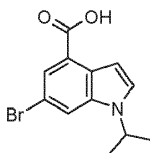
A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico (140 g, 538,4 mmol) en DMF (550 ml) se le añadió DMF-DMA (599 ml, 4846 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El contenido residual (176 g, 536,5 mmol) se disolvió en ácido acético (696 ml) y se añadió a una suspensión de hierro (329,2 g, 5902 mmol) en ácido acético (1,4 l) a 50 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80-90 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una fase de Celite. El filtrado se vertió sobre hielo-agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (3 x 700 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10 % en éter de pet.) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (80 g, 59 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,980 (s, 3H), 7,168 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,334 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,734 (s, 1H), 8,017 (s, 1H), 8,384 (s a, 1H); CLEM (EN-) m/z = 251,9 (M-H).

c) 6-Bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (100 g, 393,7 mmol) en DMF (800 ml) se le añadió 2-yodopropano (160 g, 944,8 mmol) seguido de la adición en porciones de hidruro sódico (20,4 g, 511,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 4), finalmente la fase orgánica se lavó con agua fría y una solución de salmuera se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) con EtOAc al 5 %:éter de pet. como eluyente, proporcionando 6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (65 g, 55,7 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,53 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 3,973 (s, 3H), 4,598 - 4,664 (m, 1 H), 7,111 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,338 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,711 (s, 1 H), 7,987 (s, 1H).

d) Ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico

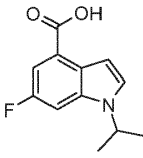
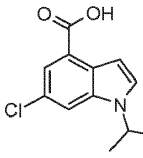


A una solución de 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,52 g, 1,756 mmol) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió gota a gota NaOH 3 M (1,756 ml, 5,27 mmol) mediante una jeringa (durante 2 min). La solución se mantuvo a TA durante 2 h, momento en el que el análisis por CLEM mostró únicamente una conversión del 12 % en el producto. Después, se añadieron 1,5 ml de NaOH 3 M y la solución se mantuvo a TA durante una noche. El análisis por CLEM mostró una conversión completa en el producto. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó lentamente con HCl 1 M (los sólidos precipitaron). Se extrajo con EtOAc (2 x), los productos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Se filtraron y se concentraron al vacío, dando ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (0,50 g, 1,737 mmol, rendimiento - del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

Como alternativa, la alquilación del nitrógeno indol puede realizarse como se indica a continuación: A una suspensión enfriada (0 °C) de 6-bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (10 g, 39,4 mmol) y cloruro de

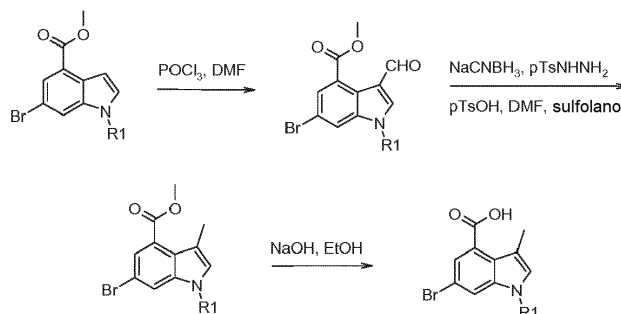
5 (cianometil)(trimetil)fosfonio (14,91 g, 98 mmol) en THF (400 ml) se le añadió 2-propanol (6,06 ml, 79 mmol), seguido de hidruro sódico (3,46 g, 87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que el análisis por CLEM no mostró formación de producto. Se calentó a 50 °C durante 18 h. El análisis por CL/EM mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y se pasó a través de una fase de sílice (se lavó con cloruro de metileno). La purificación por cromatografía ultrarrápida (Analogix SF65-200 g; EtOAc al 5-10 %/hexanos) dio 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (9,7 g, 31,4 mmol, rendimiento del 80 %). EM(EN) $[M+H]^+$ 296,2, 298,4.

Los Ejemplos 22 - 23 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Intermedio 16 o variaciones de rutina de los mismos, partiendo del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico requerido:

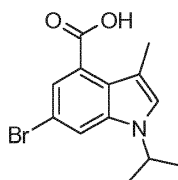
Ej.	Estructura	Nombre	RMN 1H	EM(EN) $[M+H]^+$
22		ácido 6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico	1,44 (d, 6 H), 4,63 - 4,96 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 10,36, 2,27 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 10,11, 2,02 Hz, 1 H), 12,97 (s, 1 H)	222,1
23		ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico	(CLOROFORMO-d) 1,57 (d, 6 H), 4,67 (spt, J = 6,69 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 1,77 Hz, 1 H)	237,9

10

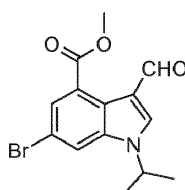
Esquema 9

Intermedio 24

6-Bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



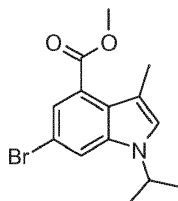
15 24a) 6-Bromo-3-formil-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución agitada de DMF (1,04 l) se le añadió $POCl_3$ (40,3 g, 263 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 min.

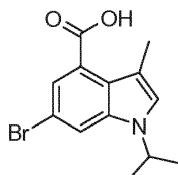
Después, a la mezcla de reacción se le añadió 6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (65 g, 219,5 mmol) en DMF (260 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se ajustó a pH ~8 usando con una solución 2 N de NaOH, se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 l). La fase orgánica se lavó con agua fría y una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado 6-bromo-3-formil-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (65 g, 91,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,588 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 3,994 (s, 3H), 4,634 - 4,701 (m, 1 H), 7,760 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,958 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,122 (s, 1H), 10,446 (s, 1H).LC-MS (ES+) m/z = 324,02 (M+H)

24b) 6-Bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-3-formil-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (60 g, 185 mmol) en DMF (220 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (4,57 g, 24 mmol), hidrazida de p-toluenosulfonilo (44,8 g, 240 mmol) seguido de sulfolano (220 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. Los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente y después se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (46,5 g, 740 mmol) durante un periodo de 25 min. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc al 20 %:éter de pet., finalmente la fase orgánica se lavó con agua fría y una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y DCM al 20 %:éter de pet. como eluyente, proporcionando el producto deseado 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (24 g, 89,2 % de pureza), (16 g, y 62,2 % de pureza). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,486 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,361 (s, 3H), 3,947 (s, 3H), 4,535 - 4,602 (m, 1 H), 7,080 (s, 1 H), 7,619 (s, 1 H), 7,684 (s, 1H).CLEM (EN+) m/z = 310,07 (M+H)

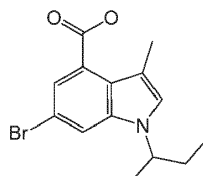
24c) Ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico



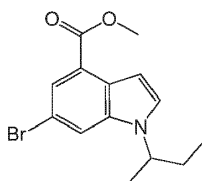
A una solución agitada de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (24 g, 77,4 mmol) en etanol (400 ml) se le añadieron hidróxido sódico (4,02 g, 100,6 mmol), agua (11 ml) y la mezcla se agitó a la condición de temperatura de reflujo durante 6 h. El etanol se retiró por destilación y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (40 ml), se ajustó la fase acuosa a pH ~3 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), finalmente la fase orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter de pet., se filtró el sólido y se secó, proporcionando el producto deseado ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico (20,6 g, 89,8 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,407 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,296 (s, 3H), 4,754 - 4,819 (m, 1 H), 7,455 (s, 1 H), 7,472 (s, 1 H), 7,938 (s, 1H), 12,950 (s a, 1H).CLEM (EN+) m/z = 296,15 (M+H).

Intermedio 25

35) Ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico

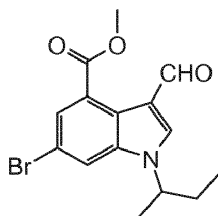


a) 6-Bromo-1-sec-butil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



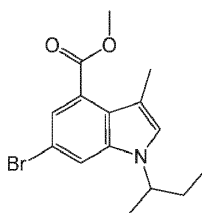
A una suspensión agitada de hidruro sódico (5,66 g, 141,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió una solución de 6-bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (4) (30 g, 118,1 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 2-bromo butano (29,1 g, 212,5 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua fría (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando EtOAc al 5 %:éter de pet. como eluyente, proporcionando el compuesto del título 6-bromo-1-sec-butil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo, 5 (14 g, 40,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,843-0,870 (m,3H), 1,512 (d, J = 6,4 Hz,3H), 1,844-1,926 (m, 2H), 3,976 (s, 3H), 4,333 -4,385 (m, 1H), 7,132 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,302 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,707 (s, 1H), 7,984 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

b) 6-Bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



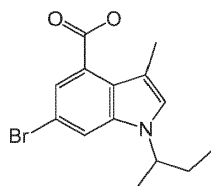
Se añadió POCl₃ (8,3 g, 54,3 mmol) a 0 °C a DMF anhidra (230 ml) en un matraz de fondo redondo y se agitó durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 6-bromo-1-sec-butil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo, 5 (14 g, 45,3 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría, se ajustó a pH ~8 usando con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua fría (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado 6-bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo, 6 (15,2 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Éste se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (0,831-0,859 (m, 3H), 1,515-1,574 (d, J = 6,8 Hz,3H), 1,729-1,972 (m, 2H) 3,997 (s, 3H), 4,394-4,445 (m, 1 H), 7,756 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,958 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,079 (s, 1H), 10,452 (s, 1H).

c) 6-Bromo-1-sec-butil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (15 g, 44,6 mmol) en DMF (115 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico mono hidrato (1,1 g, 5,8 mmol), hidrazida de p-toluenosulfonilo (10,8 g, 58 mmol) seguido de sulfolano (115 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató en porciones con cianoborohidruro sódico (11,9 g, 178,5 mmol) durante un periodo de 5 min y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc al 30 %:éter de pet. La fase orgánica se lavó con agua fría (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 5 %:éter de pet. como eluyente, proporcionando el compuesto del título 6-bromo-1-sec-butil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (7,88 g, 54,6 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,804-0,841 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,454-1,470 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,865-1,884 (m, 2H), 2,363 (s, 3H), 3,950 (s, 3H), 4,265 - 4,316 (m, 1 H), 7,038 (s, 1 H), 7,609 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,671 (d, J = 2 Hz, 1H). MS (ES⁺): 324,19 [M+H] ión presente.

d) Ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico



Se disolvió 6-bromo-1-(sec-butyl)-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (3,24 g, 9,99 mmol) en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (THF) (7 ml). Los contenidos se agitaron durante 5 min, y después se añadió NaOH ac. 3 N (19,99 ml, 60,0 mmol) mediante un embudo de adición durante 3 min. Los contenidos se convirtieron rápidamente en una suspensión de color amarillo y se agitaron a temperatura ambiente durante 65 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en agua (60 ml). Los contenidos se lavaron con éter (1 x 50 ml). La fase ac. se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 3-4 con HCl 1 M, a partir de lo cual precipitó un residuo oleoso. Los contenidos se extrajeron con EtOAc (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se trató con TBME, se concentró al vacío y después se secó a alto vacío, proporcionando una espuma de color amarillo como 3,08 g (93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,70 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,71 - 1,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 4,48 - 4,62 (m, 1 H), 7,40- 7,49 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 12,99 (s, 1H); CLEM = 310,0/312,0 (MH+).

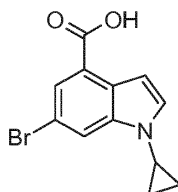
Los Ejemplos 26 - 27 se prepararon mediante los métodos que se han descrito anteriormente para el Intermedio 16 o variaciones de rutina de los mismos, partiendo del indol 6-sustituido requerido:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H	EM(EN) [M+H] +
26		ácido 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico	12,99 (s a, 1 H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,78 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)	252,4
27		ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico	0,70 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 4,48 - 4,62 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 12,99 (s, 1 H)	310,0

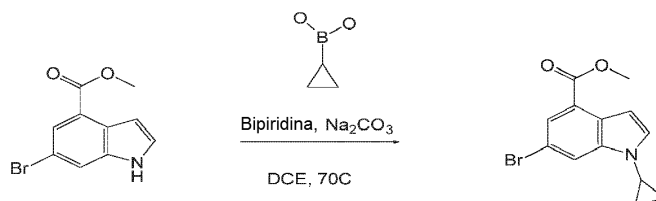
15

Intermedio 28

Ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxílico



a) 6-Bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

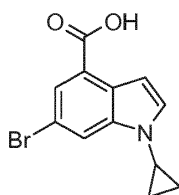


20

En un MFR de 100 ml secado al horno equipado con una barra de agitación, un tapón y una entrada de nitrógeno se añadieron 6-bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,508 g, 2,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (7 ml). La solución se

agitó durante 15 min y después se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,344 g, 4,00 mmol) y carbonato sódico (0,424 g, 4,00 mmol). Se diluyó acetato de cobre (II) (0,363 g, 2,000 mmol) y 2,2'-bipiridina (0,312 g, 2,000 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml), la mezcla se calentó, y la suspensión caliente se añadió a la reacción. La reacción se calentó a 70 °C y se controló por CLEM. El calentamiento se detuvo después de 6 h y se dejó en reposo durante 3 días a TA. A la reacción se le añadieron NH₄Cl saturado y agua. Se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (columna de sílice de 24 g Isco; gradiente B: 3-25 %. A: hexano. B: acetato de etilo) dio 6-bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,43 g, 1,433 mmol, rendimiento del 71,6 %) en forma de un residuo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 - 1,01 (m, 2 H) 1,06 - 1,12 (m, 2 H) 3,52 (dt, J = 7,20, 3,47 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 6,85 - 6,91 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 1,01 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 294,1.

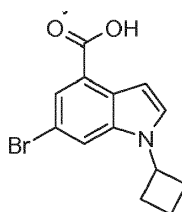
b) Ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxílico



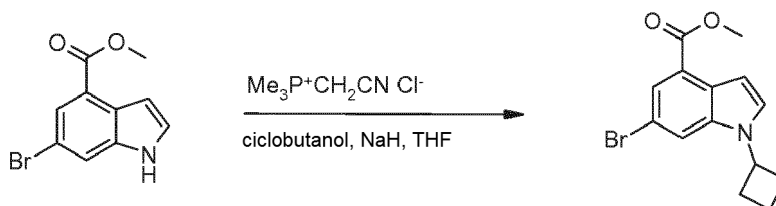
A una solución de 6-bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,43 g, 1,462 mmol) en MeOH (12 ml) y THF (3 ml) se le añadió NaOH 3 M (1,949 ml, 5,85 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a TA, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua, se acidificó lentamente con HCl 1 N a pH 4-5, y después se extrajo con EtOAc (2 x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1H-indolo-4-carboxílico (0,376 g, 1,315 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 - 1,01 (m, 2 H) 1,05 - 1,12 (m, 2 H) 3,51 (tt, J = 7,07, 3,66 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 13,05 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 280,1.

Intermedio 29

Ácido 6-bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxílico

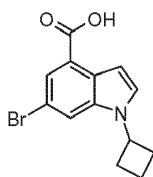


a) 6-Bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



En un MFR de 100 ml secado al horno, equipado con una barra de agitación, un tapón, una entrada de nitrógeno, se añadieron 6-bromo-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,94 mmol) y (cianometil)(trimetil)fosfonio cloruro (1,491 g, 9,84 mmol). Se añadió en THF (40 ml) y se agitó la suspensión durante 5 min. La reacción se enfrió con un baño de hielo durante 10 min, después se añadió en porciones ciclobutanol (0,616 ml, 7,87 mmol), seguido de hidruro sódico (0,346 g, 8,66 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se calentó a 50 °C durante 18 h. El análisis por CLEM mostró la mayor parte del MP. Se calentó a 75 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna (columna de sílice de 40 g Isco; gradiente B: 2-25 %; A: hexano, B: EtOAc) dio 6-bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,3 g, rendimiento del 25 %, puro ~45 % por HPLC). EM(EN) [M+H]⁺ 308,2.

b) Ácido 6-bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxílico



5 A una solución de 6-bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxilato de etilo (0,3 g, 0,973 mmol) (residuo en bruto de anteriormente) en MeOH (8 ml) y THF (2 ml) se le añadió NaOH 3 M (1,298 ml, 3,89 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó lentamente con HCl 1 N a pH 3-4. Los sólidos se filtraron y se secaron a alto vacío durante 16 h, dando ácido 6-bromo-1-ciclobutil-1H-indolo-4-carboxílico (0,21 g, 0,535 mmol, rendimiento del 55,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 - 1,89 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 2 H) 3,84 (s, 1 H) 5,08 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 8,01 - 8,05 (m, 1 H) 13,03 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 294,1.

Intermedio 30

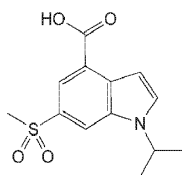
10 Ácido 1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-indolo-4-carboxílico



15 En un tubo para microondas de 30 ml se añadieron 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (490 mg, 1,580 mmol), ácido metanosulfínico (212 mg, 2,054 mmol), DMSO (7 ml), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (18,10 mg, 0,205 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujando N₂. Se añadió un complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) - benceno (63,6 mg, 0,126 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 165 °C durante una noche con agitación. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y se purificó usando HPLC de fase inversa (Gemini 5u C18(2) 100A, AXIA; 30 x 100 mm 5 micrómetros; 30 ml/min, ACN al 30 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 60 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título (118 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,47 (d, J = 8,00 Hz, 6 H), 2,30 - 2,41 (m, 3 H), 4,94 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 13,17 (s a, 1 H). MS: (M+H)⁺ = 296,3.

Intermedio 31

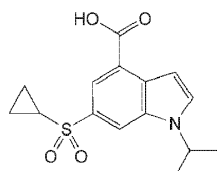
Ácido 1-isopropil-6-(metilsulfonyl)-1H-indolo-4-carboxílico



25 En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (160 mg, 0,540 mmol), metanosulfinato sódico (80 mg, 0,702 mmol), DMSO (2 ml), y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (6,19 mg, 0,070 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujando N₂. Se añadió un complejo de trifluorometanosulfonato de (I) cobre-benceno (25,6 mg, 0,043 mmol) y la mezcla se calentó a 165 °C durante 2 h con agitación. La mezcla se filtró y la solución de DMSO se purificó usando HPLC de fase inversa, dando 14 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,51 (d, J = 4,00 Hz, 6 H), 4,90 - 5,11 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 1 H), 8,32 - 8,46 (m, 1 H), 13,19 (s a, 1 H). MS: (M+H)⁺ = 281,9.

Intermedio 32

Ácido 6-(ciclopropilsulfonyl)-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico

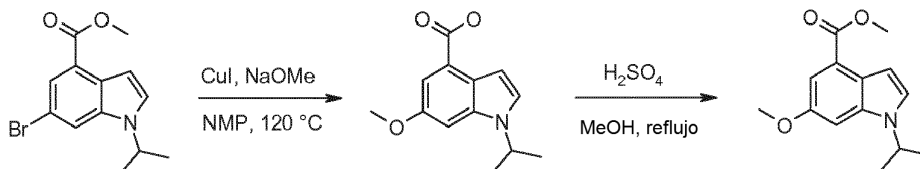


35

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (dd, $J = 7,71$, 2,40 Hz, 2 H), 1,17 (dd, $J = 7,20$, 3,41 Hz, 2 H), 1,50 (d, 6 H), 2,83 - 2,97 (m, 1 H), 5,02 (dt, $J = 13,14$, 6,57 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,28 (s, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 308,3$.

Intermedio 33

5 Éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico

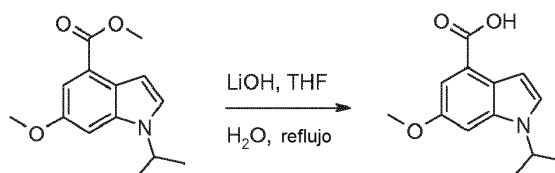


Se añadió metóxido sódico recién preparado (500 mg en 5 ml de metanol) a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (500 mg, 1,68 mmol) y CuI (480 mg, 2,53 mmol) en NMP (8 ml) y después se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase de EtOAc se separó del filtrado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para formar el ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico en bruto (700 mg), que se usó en la siguiente fase sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,80-4,76 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,33 (t, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 12,65 (s a, 1H). CLEM (EN+): $m/z = 234,11$ [M+H].

A una suspensión agitada de ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico (700 mg, 3,00 mmol) en MeOH se le añadió H_2SO_4 (440 mg, 4,50 mmol) y después se calentó a reflujo durante 3 h. El metanol se retiró por destilación completamente a presión reducida y el residuo se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 100-200) eluyendo acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo, proporcionando éster metílico del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico (240 mg, 32,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,81-4,78 (m, 1 H), 6,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H). CLEM (EN+): $m/z = 248,16$ [M+H].

25 Intermedio 34

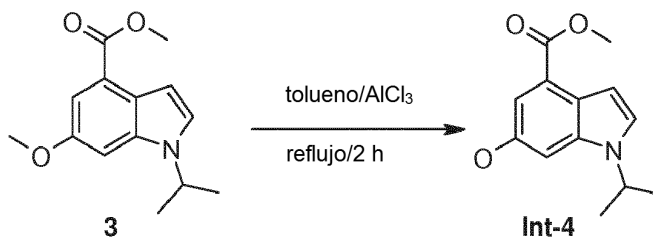
Ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico



A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico (320 mg, 1,29 mmol) en THF (2 ml) se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (160 mg, 3,88 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 2 h. El THF se retiró a presión reducida y la fase acuosa resultante se acidificó con HCl 1 N (pH ~ 6) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, proporcionando ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico (210 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (d, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,85 (m, 1 H), 6,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 2H), 7,45 (s, 1 H), 12,68 (s, 1H).

Intermedio 35

35 Éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico

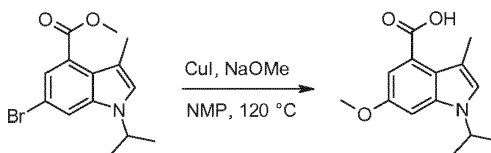


A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indolo-4-carboxílico (1,9 g, 7,69 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió cloruro de aluminio anhidro (5,11 g, 38,4 mmol) a temperatura ambiente y después se

calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo acetato de etilo al 3-15 % en éter de petróleo, proporcionando el compuesto del título éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (1,5 g, 83 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,65-4,61 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 9,32 (s a, 1H). CLEM (EN+): m/z= 234,09 [M+H]⁺

Intermedio 36

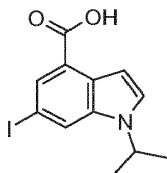
Ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxílico



A 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,19 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,0 g, 5,25 mmol) se les añadió NMP (8 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de metóxido sódico al 25 % en peso en metanol (4,0 ml, 17,49 mmol) con agitación. La reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar y, cuando la temperatura alcanzó 80 °C, se añadió agua (200 ul). La reacción se dejó continuar hasta enfriarse a TA y se agitó durante una noche. La reacción se acidificó con HCl 1 N (17 ml) y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 20 al 50 % en hexanos) dio, después de la concentración, trituración con hexanos, filtración y secado al vacío, ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxílico (825 mg, 3,34 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM(EN)+ m/e 248,3 [M+H]⁺.

Intermedio 37

Ácido 6-yodo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico

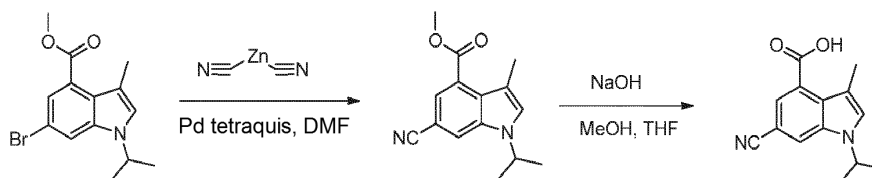


A una solución agitada de 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,71 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron yoduro sódico (1,2 g, 8,01 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (200 µl, 1,858 mmol) y yoduro de cobre (I) (150 mg, 0,788 mmol). La reacción se purgó con N₂ y después se calentó a reflujo (baño de aceite a 110 °C) durante una noche. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa al 90 % con un 6 % de MP restante. Se añadieron 0,75 g de yoduro sódico y 75 mg de yoduro de cobre (I) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h más. (El análisis por CLEM mostró menos del 4 % de MP de bromuro). La reacción se concentró al vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, EtOAc del 0 al 10 % en hexanos) dio el producto de éster en forma de un aceite de color amarillo claro. (1,27 g, 100 %). EM(EN)+ m/e 344,0 [M+H]⁺.

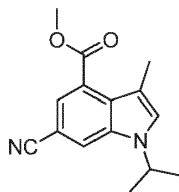
El éster anterior se recogió en 40 ml (3:1) MeOH, THF y se trató con NaOH 1 N (15 ml). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La neutralización con HCl 1 N (15 ml) dio una suspensión de color blanco que se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío, dando el producto ácido 6-yodo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (1,12 g, 3,40 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,94 (s a, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 4,86 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 330,0 [M+H]⁺.

Intermedio 38

Ácido 6-ciano-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico

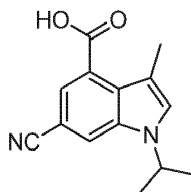


a) 6-Ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



En un vial para microondas de 10 ml se añadió 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,612 mmol), dicianocinc (150 mg, 1,277 mmol) y DMF (5 ml). La mezcla se desgasicó y se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 15 min. A la mezcla se le añadió paladio tetraquis (118 mg, 0,102 mmol) y la reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar, se vertió en Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se agitó durante 20 min. La mezcla se extrajo con éter (100 ml) y EtOAc (100 ml) (1:1), seguido de filtración y evaporación, produciendo un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, EtOAc al 0-8 %/hexanos, SF25-40 g, 30 minutos), dando 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (130 mg, 0,497 mmol, rendimiento del 38,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,38 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). EM(EN) [M+H]⁺ 257,4.

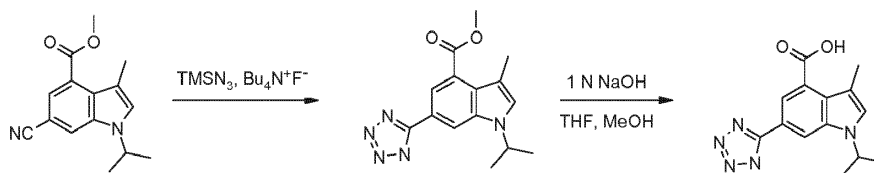
b) Ácido 6-ciano-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxílico



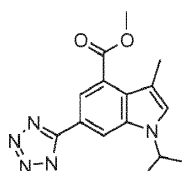
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (230 mg, 0,897 mmol), seguido de metanol (1 ml) y THF (1 ml). A la solución se le añadió NaOH 3 M (0,449 ml, 2,69 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 h. La reacción se evaporó y se trató con agua ácida a pH 5. Se formó un sólido de color pardo y se recogió por filtración. El sólido era una impureza. El pH del líquido se ajustó a 3 y el líquido se evaporó dejando un residuo. La trituración del residuo con agua, seguido de filtración produjo ácido 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (155 mg, 0,576 mmol, rendimiento del 64,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,16 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 4,81 - 4,98 (m, 1 H) 2,33 (s, 4 H) 1,45 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). EM(EN) [M+H]⁺ 243,3.

Intermedio 39

Ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxílico



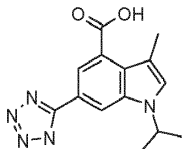
a) 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una suspensión agitada de 6-ciano-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,951 mmol) en azidotrimetilsilano (1,0 ml, 7,53 mmol) en un pequeño vial se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (300 mg, 0,951 mmol). La reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 18 h (se fijó un pequeño condensador a reflujo). (La reacción se convirtió en una masa semi-sólida). La reacción se recogió en EtOAc (75 ml), se lavó con HCl 1 N (75 ml) (se agitó hasta que se disolvió). La fase orgánica se retiró, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF40-80 g, MeOH del 0 al 3 %/CH₂Cl₂ con HOAc al 0,1 %) dio el producto 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,935 mmol, rendimiento del 48,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 4,86 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 300,3 [M+H]⁺.

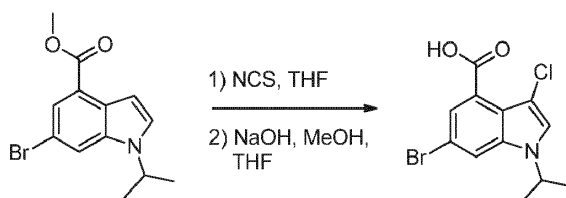
b) Ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxílico



- 5 A una solución agitada de 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (0,27 g, 0,902 mmol) en MeOH (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió NaOH 1 N (5 ml, 5,00 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 48 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se concentró hasta casi sequedad al vacío, se acidificó con HCl 1 N (5 ml), se trituroó, se filtró y se lavó con un pequeño volumen de agua y se secó al vacío, dando el producto ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxílico (0,26 g, 0,911 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,04 (s a, 1 H), 8,36 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,85 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 286,1 [M+H]⁺.

Intermedio 40

Ácido 6-bromo-3-cloro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico

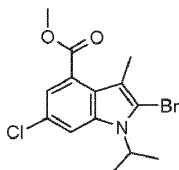


- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,100 g, 3,71 mmol) como una solución en THF y una barra de agitación magnética. En el mismo se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidinadiona (0,546 g, 4,09 mmol) y el sistema se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (8 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna proporcionó 6-bromo-3-cloro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (en forma de un aceite de color dorado espeso), que se usó en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,50 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 4,90 (quin, $J = 6,63$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,57$ Hz, 6H). EM(EN) [M+H]⁺ 332,2.

- 25 A una solución de 6-bromo-3-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,63 mmol) en THF (2,368 ml) y MeOH (14,21 ml) se le añadió NaOH 3 N (1,573 ml, 4,72 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 4 h. La reacción se retiró del calor y el disolvente se retiró al vacío. El residuo restante se disolvió con agua (12 ml) y se hizo ácido gota a gota con HCl 1 N. El producto precipitó y la suspensión de volvió demasiado espesa para agitarse y se diluyó con agua (10 ml). Después de la detención de la precipitación, no se añadió más ácido. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó al aire al vacío durante una noche, dando ácido 6-bromo-3-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxílico (650 mg, 2,033 mmol, rendimiento del 56,0 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,22 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 4,88 (quin, $J = 6,63$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,57$ Hz, 6H). EM(EN) [M+H]⁺ 316,0.

35 Intermedio 41

2-Bromo-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

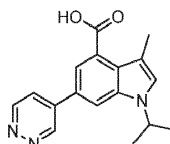


- 40 A una solución agitada de 6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (2,5 g, 9,41 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió NBS (1,7 g, 9,55 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y después se evaporó a sequedad al vacío. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF40-80 g, EtOAc del 0 al 5 % en

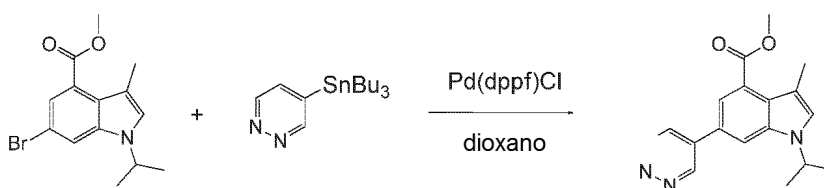
hexanos) y después (Analogix, SF25-60 g, CH₂Cl₂ al 25 % en hexanos), dando el producto 2-bromo-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (1,79 g, 5,19 mmol, rendimiento del 55,2 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,05 (dt, J = 6,7, 13,4 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 6 H). EM(EN)+ m/e 344,0 [M+H]⁺.

5 Intermedio 42

Ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxílico



a) 1-Isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo

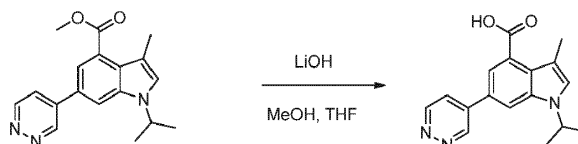


10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,484 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,5 mg, 0,048 mmol) y 1,4-Dioxano (4836 µl) seguido de 4-(tributilestannil)piridazina (179 mg, 0,484 mmol) y una barra de agitación magnética. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y un burbujeador de escape y se calentó a 105 °C. La solución de reacción cambió a un color pardo oscuro a los 30 minutos. El análisis por CLEM (105 °C-3 h) mostró que la reacción estaba completa. El

15 disolvente de reacción se retiró al vacío y el residuo restante se recogió con DMSO. (1,5 ml). La solución de DMSO se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini 100 x 30 mm, acetonitrilo neutro y ácido fórmico al 0,1 % en agua, 40-70 %, 10 min de gradiente. Las fracciones deseadas se secaron en un evaporador Genovac EZ-2 y los residuos sólidos se combinaron. El producto, 1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-δ₄) δ

20 9,68(5, J = 1,26 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 2,53, 5,56 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 4,96 (dt, J = 6,60, 13,33 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (d, 6H). EM(EN) [M+H]⁺ 310,2.

b) Ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxílico.



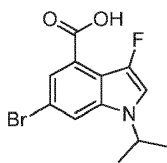
25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (74,0 mg, 0,239 mmol), Metanol (1595 µl), tetrahidrofurano (THF) (3189 µl) y una barra de agitación magnética. En el mismo se añadieron hidróxido de litio, H₂O (30,1 mg, 0,718 mmol) y la mezcla se agitó a 55 °C. El progreso de la reacción se controló por CLEM. El análisis por CLEM (fin de semana) mostró una conversión del 50 %. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de litio, H₂O (20,08 mg, 0,478 mmol) La reacción se continuó

30 agitando y se calentó a 55 °C. Después de la conversión completa, el disolvente de reacción se retiró y el residuo restante se disolvió con agua (1,5 ml). La solución acuosa se hizo ácida gota a gota con HCl 1 N hasta que se completó la precipitación. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (5 ml). El sólido se secó al vacío abierto al aire durante una noche. El producto, ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxílico (68 mg, 0,228 mmol, rendimiento del 95 %), se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H

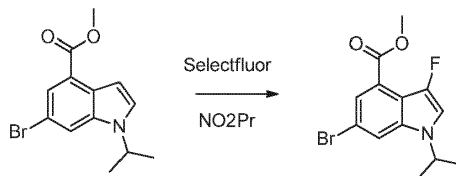
35 (400 MHz, DMSO-δ₆) δ 9,71 - 9,83 (m, 1 H), 9,23 (dd, J = 1,26, 5,56 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,11 (dd, J = 2,65, 5,43 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 4,90 - 5,09 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6H).EM(EN) [M+H]⁺ 296,2.

Intermedio 43

Ácido 6-bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico

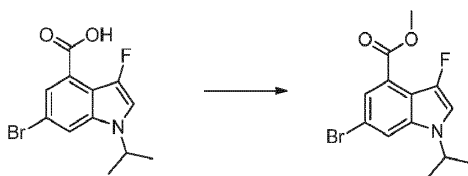


a) 6-Bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



5 En un vial de 20 ml se añadieron 6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,169 mmol), (selectfluor) ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (78 mg, 0,219 mmol) seguido de una barra de agitación magnética y nitroetano (2 ml). El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, el disolvente de reacción se retiró al vacío. El residuo se disolvió con DCM (1,4 ml). La solución de DCM se cargó sobre una columna analogix Si35 SF10 de 8 gramos. El compuesto se eluyó con EtOAc/Hexanos, al 5-15 %, 20 min. El producto deseado y el subproducto MW629 se co-eluyeron. La mezcla se disolvió con DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna Gemini 5 μ 30 x 100 mm, acetonitrilo neutro/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 50-80 %, 7 min de gradiente. El producto deseado se eluyó en 6,8 minutos y el subproducto MW 629 a 9,5 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando un residuo. El análisis por CLEM y RMN soportan la estructura deseada y el análisis por HPLC analítica mostró un 100 % de pureza. El producto, 6-bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (11 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 20,53 %), se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,95 (t, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 4,76 - 4,84 (m, *J* = 1,64, 6,65, 6,65, 13,36 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,50 (d, 6H). EM(EN)[M+H]⁺ 315,1.

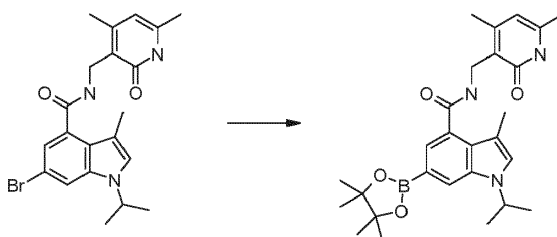
b) Ácido 6-bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico



20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 6-bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxilato de metilo (33,0 mg, 0,105 mmol), Metanol (700 μ l), Tetrahidrofurano (THF) (1401 μ l) y una barra de agitación magnética. En el mismo se añadió hidróxido de litio, H₂O (13,22 mg, 0,315 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. El análisis por CLEM (18 h) mostró una conversión del 60 %. La reacción se calentó a 50 °C en un bloque de calentamiento de aluminio con agitación. Después de una conversión completa, el disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se disolvió con agua (1 ml) y se añadió gota a gota HCl 1 N (9 gotas) hasta que se detuvo la precipitación. El sólido de color amarillo pálido fino se recogió por filtración al vacío. El análisis por CLEM y HPLC mostró un 100 % de pureza y la RMN soporta la estructura deseada. El producto, ácido 6-bromo-3-fluoro-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico (24 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 76 %), se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s a, 1 H), 8,12 (t, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 4,88 (cd, *J* = 5,31, 6,65 Hz, 1 H), 1,40 (d, 6H). EM(EN) [M+H]⁺ 300,1.

Intermedio 44

35 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-4-carboxamida



Realización de prueba: Una mezcla de 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (1,0 g, 2,32 mmol, 1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (0,71 g, 2,79 mmol, 1,2 equiv.), KOAc (0,47 g, 4,76 mmol, 2 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (104 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) en 10 ml de dioxano en un vial para microondas de 20 ml se burbujeó con nitrógeno durante 10 min seguido de tapado y calentamiento en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. El análisis por CLEM mostró una conversión completa. Únicamente se detectó un 4 % de producto debromo.

Realización de producción: Una mezcla de 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida (22,0 g, 51,1 mmol, 1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (15,58 g, 61,3 mmol, 1,2 equiv.), KOAc (10,29 g, 105 mmol, 2 equiv.) y aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (2,30 g, 2,81 mmol, 0,1 equiv.) en 190 ml de dioxano se desgasificó y se retrolavó con nitrógeno (repetido 4 veces). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 2 h. La mezcla de color parduzco oscuro se combinó con la mezcla en bruto de la realización de prueba anterior, y se filtró a través de celite (aclarando con EtOAc). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ y se dividió en 9 porciones iguales. Una porción se absorbió sobre un cartucho de carga seca relleno con celite. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF40-80 g usando un gradiente de elución de EtOAc al 25 % en hexano con respecto EtOAc a 100 % (gradiente: 0-5 min, EtOAc al 25 %, 5-20 min, gradiente lineal EtOAc al 25-100 %, 25-65 min, EtOAc al 100 %). El producto deseado se eluyó en EtOAc al 100 % (con una cola larga). La porción DASI se obstruyó durante el proceso, y fue necesario eliminarse para continuar la cromatografía, causando la pérdida de material. Por lo tanto, se abandonó el uso de FCC y se cambió a una columna por gravedad.

Las 8 porciones restantes se recombinaron y se disolvieron en CHCl₃ seguido de adición a una columna de gel de sílice (500 g de gel de sílice de grado grueso envasado en EtOAc al 25 % en hexano), y después elución con 1 l de EtOAc al 25 % en hexano, 1 l de EtOAc al 50 %, 1 l de EtOAc al 75 % en hexano, 2 l de EtOAc al 100 %, 1 l de EtOAc con aumentos de 25 ml de MeOH. El producto deseado se eluyó en EtOAc al 100 %, 25 ml-100 ml de MeOH en fracciones de EtOAc.

Las fracciones de EtOAc se combinaron con el material purificado por FCC. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en MTBE (5 ml) y hexano (100 ml) en forma de una suspensión, que se filtró. La torta se lavó con hexano (30 ml) y se secó al vacío a ta durante 4 h para proporcionar N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-4-carboxamida (14,01 g) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 12 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,33 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4,79 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,04 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H).

Protocolo de ensayo

Los compuestos contenidos en el presente documento se evaluaron con respecto a su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo de PRC2. El complejo de PRC2 humano se preparó coexpresando cada una de las 5 proteínas miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de copurificación. Se midió la actividad enzimática en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en el que se transfiere un grupo de metilo tritiado de 3H-SAM a un resto de lisina en histona H3 de un mononucleosoma, purificado a partir de células HeLa. Se capturaron mononucleosomas en perlas de SPA y la señal resultante se lee en un lector de placas Viewlux.

Parte A. Preparación de compuestos

1. Preparar reserva 10 mM de compuestos de sólido en DMSO 100 %.
2. Establecer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, concentración superior 10 mM) en DMSO 100 % para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para controles de DMSO.
3. Distribuir 100 nl de compuesto de la placa de dilución a placas de reacción (Grenier Bio-One, 384 pocillos, Cat n.º 784075).

Parte B. Preparación de reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

1. Tris-HCl 50 mM, pH 8: por cada 1 l de tampón de base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml) y agua destilada (950 ml).
2. Tampón de ensayo 1x: por cada 10 ml de tampón de ensayo 1x, combinar Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9.958 µl), MgCl₂ 1 M (20 µl), DTT 2 M (20 µl), y Tween-20 10 % (2 µl) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, Tween-20 0,002 %.
3. Solución de enzima 2x: por cada 10 ml de solución de enzima 2x, combinar tampón de ensayo 1x y complejo de PRC2 para proporcionar una concentración de enzima final de 10 nM.
4. Suspensión de Perlas de SPA: por cada 1 ml de suspensión de perlas SPA, combinar perlas LEADSeeker revestidas con PS-PEI (40 mg) y ddH₂O (1 ml) para proporcionar una concentración final de 40 mg/ml.
5. Solución de sustrato 2x: por cada 10 ml de solución de sustrato 2x, combinar Tampón de Ensayo 1x

(9.728,55 µl), mononucleosomas 800 µg/ml (125 µl), SAM frío 1 mM (4 µl), y 3H-SAM 7,02 µM (142,45 µl; 0,55 mCi/ml) para proporcionar una concentración final de nucleosomas de 5 µg/ml, SAM frío 0,2 µM y 3H-SAM 0,05 µM.

- 5 6. Mezcla de perlas/inactivación 2,67x: por cada 10 ml de mezcla de perlas/inactivación 2,67x, combinar ddH₂O (9358 µl), SAM frío 10 mM (267 µl), suspensión de perlas 40 mg/ml (375 µl) para proporcionar una concentración final de SAM frío 100 µM y perlas de SPA 0,5 mg/ml.

Parte C. Reacción de ensayo en placas Bio-One en Grenier de 384 pocillos

Adición de compuestos

- 10 1. Distribuir 100 nl/pocillo del Compuesto 100x a pocillos de ensayo (como se ha indicado anteriormente).
2. Distribuir 100 nl/pocillo de DMSO 100 % a columnas 6 y 18 para controles alto y bajo, respectivamente.

Ensayo

- 15 1. Distribuir 5 µl/pocillo de Tampón de Ensayo 1 x a la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Distribuir 5 µl/pocillo de Solución de Enzima 2x a las columnas 1-17, 19-24.
3. Centrifugar placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Distribuir 5 µl/pocillo de solución de sustrato 2x a las columnas 1-24.
7. Centrifugar placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
20 9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de perlas/inactivación

- 25 1. Distribuir 5 µl/pocillo de la mezcla de perlas/inactivación 3x a las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con TopSeal adhesivo.
3. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Lectura de las placas

1. Leer las placas de ensayo en el lector de placas Viewlux utilizando el filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición de reactivos puede realizarse manualmente o con manipulador de líquidos automático.

- 30 * La concentración de DMSO final en este ensayo es de 1 %.
* El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.
* La concentración de partida final de los compuestos es 100 µM

Parte D. Análisis de datos

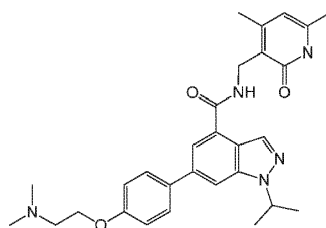
35 El porcentaje de inhibición se calculó en relación con el control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando parámetros de ajuste de CI₅₀ convencionales dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

40 Los compuestos ejemplificados de la presente invención se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo anterior o un análogo y se descubrió que eran inhibidores de EZH2. Los valores de CI₅₀ variaron de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 µM; los valores de CI₅₀ de los compuestos más activos varían de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 500 nM; los compuestos más activos son de menos de 50 nM. Como se ha ensayado en el ensayo anterior o un ensayo análogo, los compuestos de los diversos ejemplos proporcionaron los datos pCI₅₀ en la tabla de compuestos anterior o los datos de CI₅₀ en el párrafo posterior. La repetición del ciclo o los ciclos de ensayo puede dar como resultado algo diferente.

45 Ej 78, 1800; Ej 174, 18; Ej 211, 14; Ej 212, 9; Ej 234, 1000; Ej 244, 29; Ej 264, 13; Ej 265, 13; Ej 266, 25; Ej 267, 20; Ej 268, 40; Ej 269, 4; Ej 270, 4; Ej 271, 8; Ej 272, 13; Ej 273, 10; Ej 274, 32; Ej 275, 3; Ej 339, 13.

Preparación de compuestos específicos (Compuesto A, B y C) que se ensayaron en los estudios de proliferación de linfocitos T y producción de citocina:

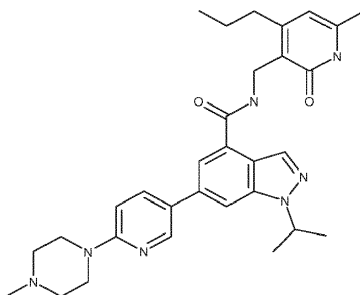
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



Se agitaron 6-bromo-N-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (80 mg, 0,19 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (84 mg, 0,29 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,8 mg, 0,009 mmol) en dioxano/agua (3 ml:1 ml) durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bicarbonato sódico (48,3 mg, 0,58 mmol) y la mezcla insoluble se irradió en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH; gradiente del 0 al 80:20:2 en DCM). El producto aislado se disolvió en DMSO caliente/MeOH y se purificó usando HPLC de fase inversa (gradiente del 25-80 % de MeCN en agua con TFA al 0,1 %). La mayor parte del disolvente de las fracciones de producto combinadas se evaporaron y se añadió una sol. sat. de NaHCO₃, los sólidos que se formaron se filtraron, se secaron al aire durante 15 min y se secaron en una estufa de vacío durante una noche. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 11,54 (s a, 1 H) 8,64 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 2 H). LC-MS (ES) m/z = 528,1 [M+H]⁺

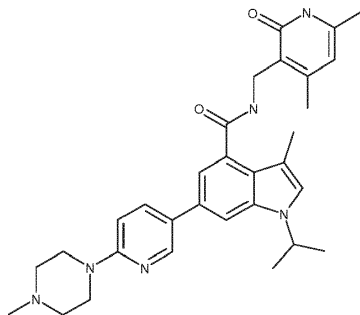
El Compuesto A puede prepararse de acuerdo con un procedimiento análogo al ejemplo anterior:

15 Compuesto A: 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



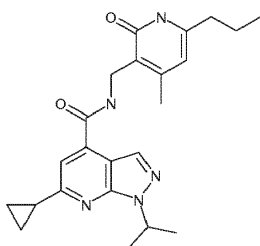
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo anterior a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,202 mmol) y 1-metil[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (92 mg, 0,303 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido de color pardo claro (54 mg, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 11,54 (s a, 1 H) 8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,61 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,96 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,14 (quin, J = 6,57 Hz, 1H) 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,53 - 3,59 (m, 4 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,40 - 2,45 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, J = 7,33 Hz, 3 H). LC-EM(EN) m/z = 542,2 [M+H]⁺

Compuesto B: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida



El Compuesto B puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito en la sección experimental anterior.

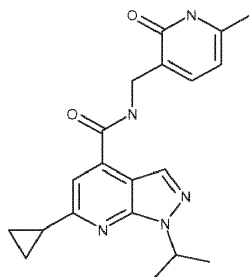
6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-N-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida



Se disolvieron ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (167 mg, 0,680 mmol), trifluoroacetato de 3-(aminometil)-4-metil-6-propil-2(1H)-piridinona (200 mg, 0,680 mmol), HOAT (139 mg, 1,019 mmol), EDC (195 mg, 1,019 mmol), y N-metilmorfolina (0,299 ml, 2,72 mmol) en DMF(6 ml) y se agitaron a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando un aceite de color naranja. El residuo se disolvió en DMSO, y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: ACN al 40-60 % en H₂O, TFA al 0,1 %). El producto aislado se secó en una estufa de vacío durante una noche y se produjo la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,113 g (32 %). CLEM E-S (M+H) = 408,1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 - 0,98 (m, 3 H), 1,06 (d, J = 7,07 Hz, 4 H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 2,17-2,31 (m, 4 H), 2,37 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,02 - 5,27 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,62 - 8,87 (m, 1 H), 11,54 (s a, 1 H).

El Compuesto C puede prepararse de acuerdo con un procedimiento análogo al ejemplo anterior:

6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida



Ejemplos

Estudios de proliferación:

Los inhibidores de EZH1/EZH2, Compuesto A y Compuesto B, alteraron de forma dependiente de la concentración la proliferación inducida por receptores de linfocitos T de linfocitos T CD4+ con un pCI50 de 5,30 ± 0,06 y 4,93 ± 0,05, respectivamente (n = 4; Figura 1). Por el contrario, el Compuesto C no tuvo ningún efecto en la proliferación inducida por receptor de linfocitos T de linfocitos T CD4+ (n = 4).

Estudios de producción de citocinas:

Los inhibidores de EZH1/EZH2, Compuesto A y Compuesto B, alteraron de forma dependiente de la concentración la producción inducida por receptores de linfocitos T de IL-10, IL-13, IL-17, IFN y TNF en linfocitos T CD4+ con valores de pCI50 que variaban entre 5,65 ± 0,06 - 5,23 ± 0,03 y 5,21 ± 0,09 - 4,94 ± 0,03, respectivamente (n = 4; Figura 2 y Tabla 1). Por el contrario, el Compuesto C no tuvo ningún efecto en la producción inducida por receptores de linfocitos T de IL-17 o IFN en linfocitos T CD4+ (n = 4). Altas concentraciones de Compuesto C (es decir, > 15 μM) redujeron la producción de IL-10, IL-13 y TNF (n = 4).

Los inhibidores de EZH1/EZH2, Compuesto A y Compuesto B, alteraron de forma dependiente de la concentración la producción inducida por receptores de linfocitos T de IL-2 en linfocitos T CD4+ con valores de pCI50 de 6,24 ± 0,24 y 5,76 ± 0,25, respectivamente (n = 4; Figura 3). El Compuesto C también alteró la producción inducida por receptores de linfocitos T de IL-2 en linfocitos T CD4+, aunque no pudo calcularse una pCI50 (n = 4; Figura 3).

Procedimientos:

Aislamiento de linfocitos T CD4 de sangre humana:

Se añadieron 15 ml de Ficoll a 8 tubos accuspin de 50 ml por donante y se centrifugó a 2000 rpm durante 1 min. Se recogieron muestras de sangre completa (200 ml + heparina 1 %) de donantes humanos. Se añadieron aproximadamente 25 ml de sangre a cada tubo Falcon de 50 ml precargado con ficoll con filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 20 minutos con el freno quitado para evitar alterar la separación de células. Se añadieron 45 ml

5 con PBS a la fracción de PBMC de cada tubo y se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos con freno. Se descartó el sobrenadante y los sedimentos celulares se resuspendieron en 2 ml de PBS. Las suspensiones celulares para cada donante se recombinaron en un único tubo Falcon, se compusieron hasta 45 ml con PBS y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min. Se aislaron linfocitos T CD4+ mediante agotamiento negativo usando un kit de aislamiento de linfocitos T CD4 de Miltenyi Biotec de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Estudios de proliferación:

10 Se revistieron placas de fondo plano de 96 pocillos con anti CD3 10 µg/ml + anti CD28 2 µg/ml a 4 °C durante una noche. Al día siguiente, las placas se lavaron con PBS. Para estudios de proliferación, las células se tiñeron con CFSE (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células se añadieron después a placas de 96 pocillos prerrevestidas con anti CD3 + anti CD28 a $0,2 \times 10^6$ células/pocillo en presencia de inhibidores de EZH1/EZH2 (Compuesto A y Compuesto B), un compuesto de control inactivo (Compuesto C) o vehículo (DMSO 0,1 %) y se incubó durante 6 días a 37 °C/CO₂ 5 %. Las células se transfirieron después a placas de fondo redondo de 96 pocillos, se lavaron y después se analizaron mediante citometría de flujo.

Estudios de producción de citocinas:

15 Se revistieron placas de fondo plano de 96 pocillos con anti CD3 10 µg/ml + anti CD28 2 µg/ml a 4 °C durante una noche. Al día siguiente, las placas se lavaron con PBS. Para estudios de producción de citocinas, se añadieron células a placas de 96 pocillos prerrevestidas con anti CD3 + anti CD28 a $0,4 \times 10^6$ células/pocillo en presencia de inhibidores de EZH1/EZH2 o vehículo y se incubaron a 37 °C/CO₂ 5 %. Se tomaron sobrenadantes 18 h (IL-2) o 72 h (IL-10, IL-13, IL-17, IFN, TNF) para determinación de producción de citocinas por ELISA múltiple de Mesoscale discovery de acuerdo con los protocolos de los fabricantes.

20

Fármacos y materiales

25 Se obtuvieron anti CD3 (HU CD3 NALE MAB UCHT1; Cat n.º 555329) y anti CD28 (HU CD28 NALE MAB CD28.2; Cat n.º: 555725), de BD Pharmingen y se disolvieron en Solución Tamponada con Fosfato de Dulbecco (con Ca²⁺/Mg²⁺; Gibco). Se obtuvo Ficoll-Paque (Cat n.º 17-1440-03) de GE Healthcare. El kit de aislamiento de linfocitos T CD4+ (Cat n.º 130-091-155) se obtuvo de Miltenyi Biotec. Las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FCS 10 % + pen/strep 1 % + L-glutamina 1 %. El kit de proliferación celular CFSE CellTrace (Cat n.º C34554) se obtuvo de Invitrogen. Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C se sintetizaron todos de forma interna y se disolvieron en DMSO 100 %.

30 Análisis de datos

Estudios de proliferación:

Se usó Software FlowJo para calcular un índice de división usando intensidad de fluorescencia. Los datos se expresan como media ± error típico de la media; n valores son los números de donantes humanos usados. Se generaron valores de pCI50 usando software GraphPad Prism y ajuste de curva de dosis sigmoidea no lineal.

35 Estudios de producción de citocinas:

Se analizaron datos usando Excel y se expresan como la media ± error típico de la media; los n valores son los números de donantes humanos usados. Se generaron valores de pCI50 usando software GraphPad Prism y ajuste de curvas de dosis sigmoidea no lineal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende:

- 5 6-Bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 10 1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 15 6-Bromo-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fenil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 20 6-Bromo-*N*-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-*N*-[(4-ciclobutil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 25 6-Bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(2-metilpiridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 30 1-isopropil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 35 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 40 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 45 6-(2-aminopirimidin-5-il)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 50 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 55 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(1*H*-indazol-6-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-*N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 60 *N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-*N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-*N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;
- 6-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-indolo-4-carboxamida;

- 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[1-(2-tienilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 6-(6-acetamidopiridin-3-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-acetamidopiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[5-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 55 6-bromo-1-ciclobutil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclobutil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 6-bromo-N-[(4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-1[6-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;

- 1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
5 N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
10 6-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
6-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[4-(acetilamino)fenil]-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
15 4-[4-[[[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo;
3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
20 6-bromo-N-((6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((6-bencil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-N-((6-ciclobutil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
25 1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
30 1-(1-metiletil)-N-((6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-1-ciclopropil-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
1-ciclopropil-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
35 1-ciclopropil-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
40 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
45 1-ciclopropil-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
4-[4-[[[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]benzoato de metilo;
50 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridinacarboxilato de metilo;
1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
55 N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
60 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona;
3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona;
3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
65 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;

- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 5 carboxamida;
 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(4-morfolinilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-yodo-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-yodo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 10 6-bromo-1-etil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-propil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-[(2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino]-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona;
 3-[(2-[6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino]-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona;
 15 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-[(2-[6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino]-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(2H-tetrazol-5-il)-1H-indolo-4-
 20 carboxamida;
 6-ciano-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-cloro-1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-
 25 carboxamida;
 6-bromo-3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indolo-4-
 30 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1-isopropil-1H-indolo-
 4-carboxamida;
 6-(4-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil)-3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-
 35 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-
 40 indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indolo-4-
 45 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-
 piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-
 50 indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-1-isopropil-N-[(4-(metoximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(piridin-3-il)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-cloro-1-isopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-
 55 indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-
 60 indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-
 65 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3,5-difluorofenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-fluoro-3-idrossifenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(4-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(3-metoxifenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-cloro-6-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indolo-4-

- carboxamida;
- 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-fenil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-3-cloro-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-fluoro-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-fluoro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridazinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-fenil-3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-[3-(aminometil)fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-formil-3-piridinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3,6-dibromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]-L-fenilalanina;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5,6,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-1,3-tiazol-5-il]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[[9aS]-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5,6,7,8-tetraidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-1H-indolo-4-

carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-2-piridinil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 5 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{6-[(dimetilamino)metil]-2-piridinil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 10 6-(6-amino-2-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 6-[2-amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 15 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-pirimidinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(etilamino)-4-pirimidinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 6-(2-amino-4-pirimidinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 20 6-(1H-bencimidazol-5-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 25 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(5-metil-1H-indazol-6-il)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-etil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 30 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-
 1H-indolo-4-carboxamida;
 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 35 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-
 piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-cloro-3-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 40 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-
 4-carboxamida;
 6-[6-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
 1H-indolo-4-carboxamida;
 45 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[2-(dimetilamino)etil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 6-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 50 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-
 indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-
 metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-
 metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 55 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-
 4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-
 il)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 60 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-piperidinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-
 carboxamida;
 6-bromo-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-
 4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 65 N-[(6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-1H-indolo-4-

- carboxamida;
6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(3-piridinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-[[aminocarbonil]amino]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 1-ciclopentil-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metilpropil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
1-ciclopentil-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 6-bromo-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-{6-[(metilamino)metil]-3-piridinil}-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 6-[6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridinil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-metil-4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridazin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-fluoro-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 50 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1-(pentan-2-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 55 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 6-metil-3-({2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil}amino)-4-propil-2(1H)-piridinona;
6-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)propil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-

- indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 5 6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 (R)-6-Bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida; y
 (S)-6-bromo-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 10 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 15 1-(sec-Butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1R)-1-metilpropil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 20 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 25 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 30 6-metil-3-[(2-{3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-il}-2-oxoetil)amino]-4-propil-2(1H)-piridinona;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 35 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 40 4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]-L-fenilalanina;
 6-[6-(aminometil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
- 45 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(3-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 ácido 4-[4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]benzoico;
- 50 ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]benzoico;
 ácido 5-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-piridincarboxílico;
- 55 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 60 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-metil-3-((2-[3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piperidinil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4-propil-2(1H)-piridinona;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(2-piperidinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
- 65 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona;
 3-((2-[6-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-il]-2-oxoetil)amino)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona;
 1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida;

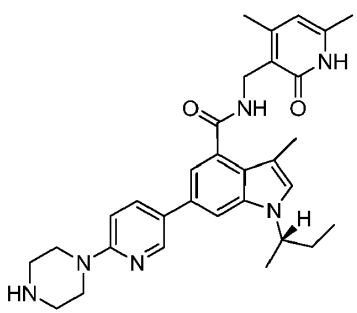
- 1-Isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-ilamino)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]amino]-1H-indolo-4-carboxamida;
 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-isopropil-1H-indolo-4-carboxílico;
 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indolo-4-carboxílico;
 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico;
 (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-Isopropil-6-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1H-indolo-4-carboxílico;
 N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-N-[[4-(etilamino)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[3-((dimetilamino)metil)fenil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-bromo-3-metil-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[6-amino-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-(1-metilpropil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((4-metil-6-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(2R)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(3,4-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(3,3-dimetil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(2S)-2-metil-1-piperazinil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[(1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-

- 1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(2S,5S)-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[6-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-6-(6-(pirrolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(6-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)metil]-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Bromo-N-[(6-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(6-(aminometil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 Ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indolo-6-carboxílico;
 Ácido 3-[3-metil-1-(1-metiletil)-4-[[[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-1H-indol-6-il]propanoico;
 6-(2-Aminoetil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[3-[(dimetilamino)metil]-4-fluorofenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-1H-indolo-4-carboxamida;
 Ácido [4-[[[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]amino]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-6-il]borónico;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-oxetanil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-metil-1-piperazinil]carbonil]amino]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-[[3-(dimetilamino)propil]tio]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-(ciclopropiletinil)-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-metil-1-(1-metiletil)-1H-indolo-4-carboxamida;
 7-Metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 1-(1-Metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-7-(metiloxi)-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-cloro-1-isopropil-2,3-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;
 6-Cloro-2-[(dimetilamino)metil]-1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida; y
 2-(2-aminoetil)-6-cloro-1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1H-indolo-4-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

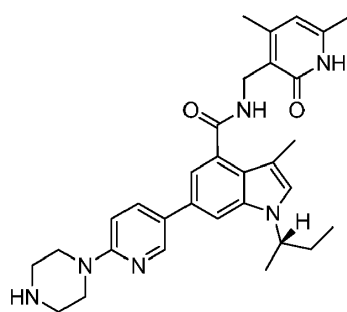
para su uso en el tratamiento de enfermedades inmunes inflamatorias mediadas por linfocitos T o una enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indolo-4-carboxamida, representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indolo-4-carboxamida, representado por la fórmula:



4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inmunitaria inflamatoria mediada por linfocitos T o una enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad inmunitaria inflamatoria mediada por linfocitos T se selecciona de un grupo que consiste en: alopecia diseminada aguda universal, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurante, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de mioclono opsoclono, neuritis óptica, tiroiditis de ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria cálida, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa y vitíligo.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T se selecciona del grupo que consiste en: hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad Celíaca).

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad inmunitaria inflamatoria mediada por linfocitos T es rechazo de trasplante de órganos sólidos.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad inmunitaria inflamatoria mediada por linfocitos T es enfermedad de injerto contra huésped.

FIGURA 1

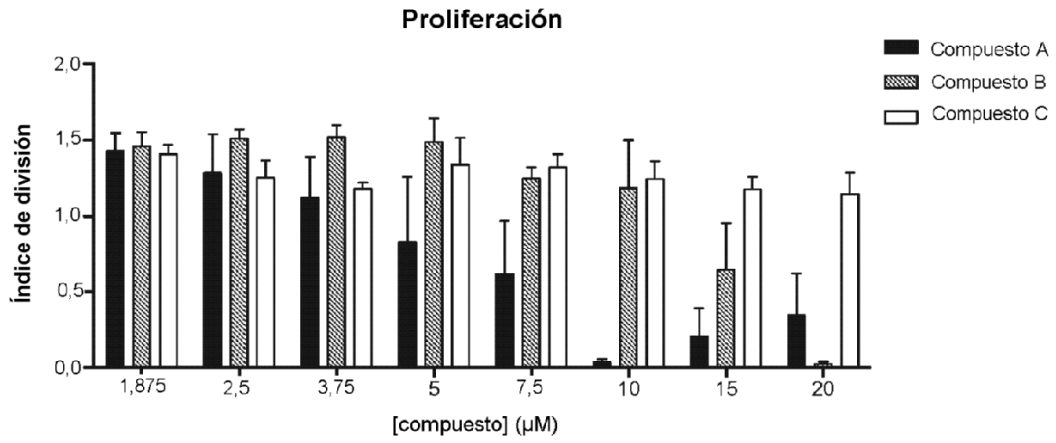
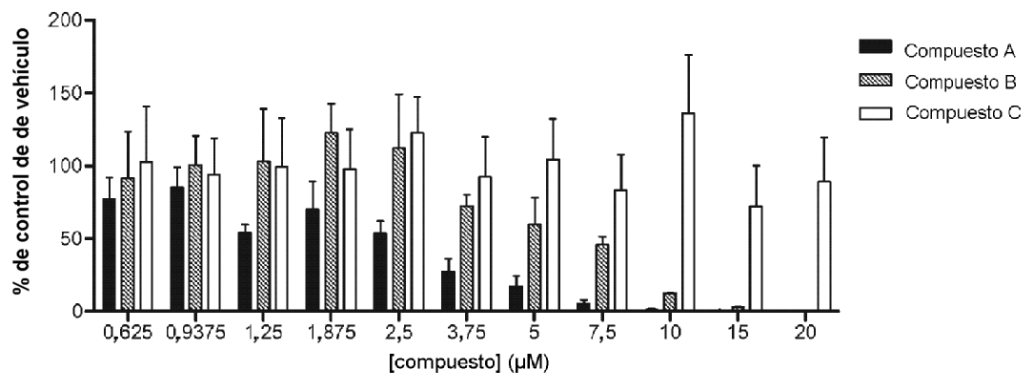


Figura 1: los inhibidores de EZH_1/EZH_2 alteran la proliferación de linfocitos T $CD4^+$ inducida por receptor de linfocitos T. El índice de división se calculó por fluorescencia de CFSE 6 días después de la estimulación con $\alpha CD3$ 10 $\mu g/ml$ + $\alpha CD28$ 2 $\mu g/ml$. Los datos se presentan como media \pm error típico de la media, $n = 4$.

FIGURA 2

IL-17



IFN

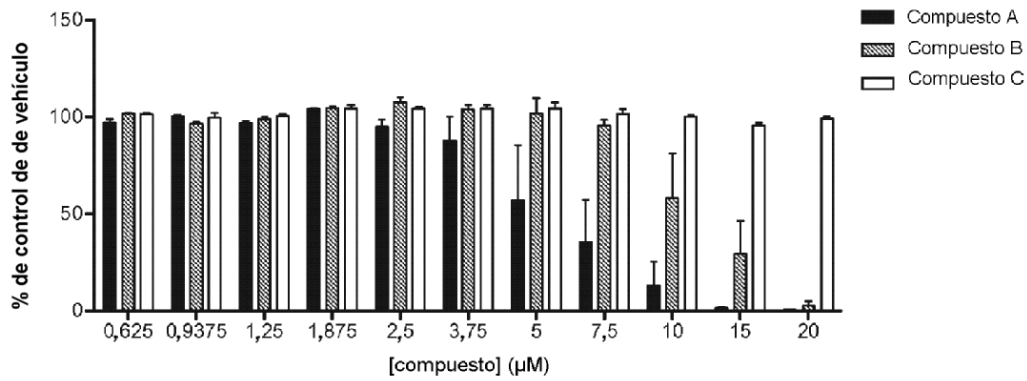
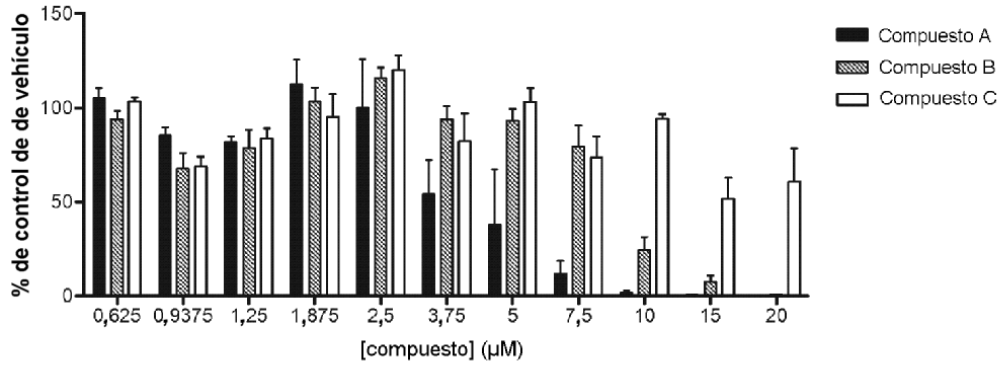
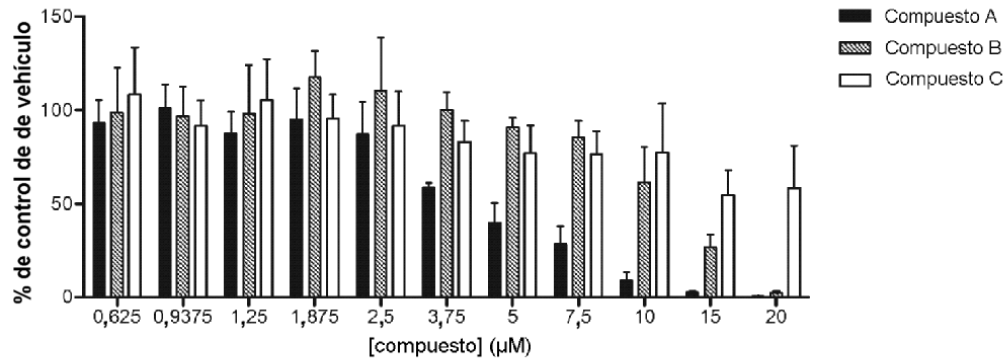


FIGURA 2 CONT.

TNF



IL-13



IL-10

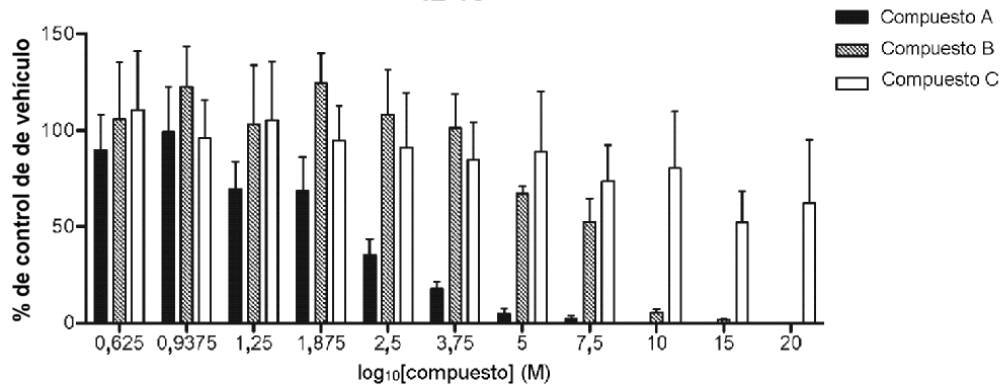


Figura 2: los inhibidores de $\text{EZH}_1/\text{EZH}_2$ alteran la producción de citocinas efectoras inducida por receptor de linfocitos T en linfocitos T CD4^+ . La producción de citocinas se midió 72 h después de la estimulación con αCD3 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + αCD28 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los datos se presentan como la media \pm error típico de la media, $n = 4$.

FIGURA 3

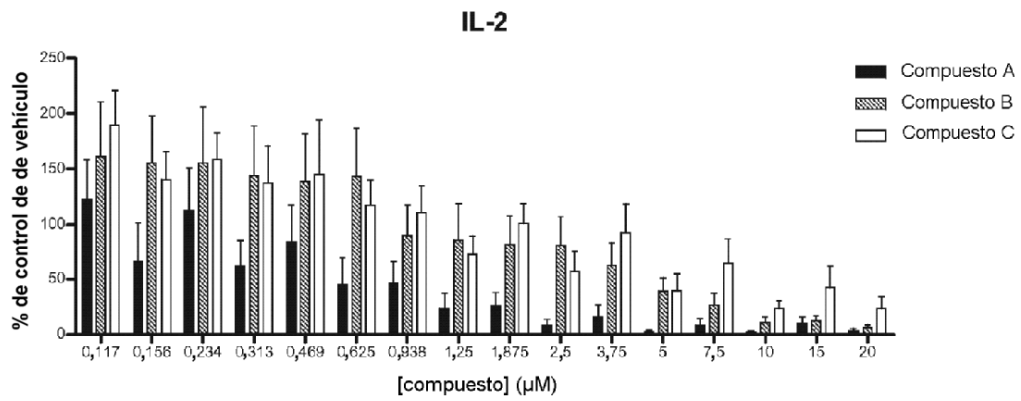


Figura 3: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la producción de IL-2 inducida por receptores de linfocitos T en linfocitos T CD4⁺. La producción de IL-2 se midió 18 h después de la estimulación con αCD3 10 µg/ml + αCD28 2 µg/ml. Los datos se presentan como la media ± el error típico de la media, n = 4.

TABLA 1

	IL-10	IL-13	IL-17	IFN	TNF
Compuesto A	5,65 ± 0,06	5,33 ± 0,06	5,59 ± 0,11	5,23 ± 0,03	5,38 ± 0,05
Compuesto B	5,18 ± 0,06	4,95 ± 0,07	5,21 ± 0,09	4,94 ± 0,03	5,04 ± 0,02

Tabla 1: los inhibidores de EZH₁/EZH₂ alteran la producción de citocinas efectoras inducida por receptores de linfocitos T en linfocitos T CD4⁺. La producción de citocinas se midió 72 h después de la estimulación con α CD3 10 μ g/ml + α CD28 2 μ g/ml. Los datos se presentan como pCl₅₀ ± etm; n = 4.