

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 079**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/IB2013/053546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164802**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13729096 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2855456**

54 Título: **Moduladores de la ruta del complemento y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.05.2012 US 201261642798 P

14.03.2013 US 201361782820 P

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

17.08.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ADAMS, CHRISTOPHER MICHAEL;

BABU, CHARLES;

DING, JIAN;

EHARA, TAKERU;

JENDZA, KEITH;

JI, NAN;

KARKI, RAJESHRI GANESH;

KAWANAMI, TOSHIO;

XUE, LIANG;

MAINOLFI, NELLO;

POWERS, JAMES J.;

SERRANO-WU, MICHAEL H.;

ZHANG, CHUN y

CAPPARELLI, MICHAEL PAUL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 630 079 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

Moduladores de la ruta del complemento y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La invención se refiere a la inhibición de la ruta alternativa del complemento, y particularmente a la inhibición del factor B, en pacientes que padecen afecciones y enfermedades asociadas con activación de la ruta alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

Antecedentes de la invención

10 El sistema del complemento es un componente crucial del sistema inmune innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres rutas de activación: la ruta clásica, la de lectina y la alternativa (V. M. Holers, en "Clinical Immunology: Principles and Practice", ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Moléculas de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas rutas dando como resultado la formación de complejos de proteasa, conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La ruta clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, que normalmente es
15 activada por la formación de complejos antígeno-anticuerpo. También puede ser activada de manera independiente de anticuerpo por la unión de la proteína C-reactiva en complejo con su ligando y por muchos patógenos que incluyen bacterias gram-negativas. La ruta alternativa es una cascada dependiente de magnesio que es activada por deposición y activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y algunos materiales de biopolímero).

20 El factor B puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las rutas del complemento porque su concentración en plasma en humanos es, típicamente, de aproximadamente 200 µg/mL (o aproximadamente 2 µM), y se ha mostrado que es una enzima crítica para la activación de la ruta alternativa del complemento (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard, *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1985; 312:395-401).

25 La degeneración macular es un término importante usado para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central, asociada con anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio pigmentado retinal. En el centro de la retina está la mácula de la retina, que tiene un diámetro de aproximadamente 1/3 a 1/2 cm. La mácula provee visión detallada, en particular en el centro (la fovea), porque los conos son de mayor densidad y debido a la alta proporción de células ganglionares a células
30 fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa y células nucleares internas, y las capas plexiformes, son todos desplazados a un lado (en lugar de descansar arriba de las células fotorreceptoras), dejando con ello a la luz una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está la coroides, una parte del conducto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), que está entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proveen nutrición a la retina y sus células visuales.

35 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más predominante de degeneración macular, se asocia con pérdida progresiva de la agudeza visual en la porción central del campo visual, cambios en la visión del color, y adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Dos manifestaciones clínicas principales de la AMD se han descrito como la forma seca o atrófica y la forma neovascular o exudativa. La forma seca se asocia con muerte celular atrófica de la retina central o mácula, que es requerida para la visión fina usada para actividades tales como la lectura,
40 conducción o reconocimiento de rostros. Aproximadamente 10-20% de estos pacientes de AMD avanzan a la segunda forma de AMD, conocida como AMD neovascular (también referida como AMD húmeda).

45 La AMD neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos debajo de la mácula y por fuga vascular, dando como resultado desplazamiento de la retina, hemorragia y cicatrización. Esto resulta en deterioro de la vista durante un periodo de semanas a años. Unos casos de AMD neovascular se originan de la AMD seca intermedia o avanzada. La forma neovascular representa 85% de la ceguera legal debida a AMD. En la AMD neovascular, como los vasos sanguíneos anormales tienen fuga de fluido y sangre, se forma tejido cicatrizal que destruye la retina central.

50 Los vasos sanguíneos nuevos en la AMD neovascular usualmente derivan de la coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los vasos coroidales nuevos no está muy bien entendida, pero se piensa que son importantes factores tales como la inflamación, isquemia y producción local de factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la CNV es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P.S., *J. Immunol.* 2005;174; 491-497).

La evidencia genética humana incluye la implicación del sistema del complemento, particularmente de la ruta

alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre AMD y polimorfismos en el factor del complemento H (CFH) (Edwards AO, *et al.* "Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration", *Science*, 15 de abril de 2005, 308(5720):421-4; Hageman GS, *et al.* "A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 17 de mayo de 2005, 102(20):7227-32; Haines JL, *et al.*, "Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration", *Science*, 15 de abril de 2005; 308(5720):419-21; Klein RJ, *et al.*, "Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration", *Science*, 15 de abril de 2005, 308(5720):385-9; Lau LI, *et al.*, "Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients", *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, agosto de 2006, 47(8):3242-6; Simonelli F, *et al.*, "Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population", *Br J Ophthalmol.*, septiembre de 2006, 90(9):1142-5; y Zarepari S, *et al.*, "Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration", *Am J Hum Genet.*, julio de 2005; 77(1):149-53); el factor del complemento B (CFB) y del complemento C2 (Gold B, *et al.*, "Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration", *Nat Genet.*, abril de 2006, 38(4):458-62; y Jakobsdottir J, *et al.*, "C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes", *PLoS One*, 21 de mayo de 2008, 3(5):e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD, *et al.*, "Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration", *Ophthalmology*, marzo de 2009, 116(3):474-480.e2; Maller JB, *et al.*, "Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration", *Nat Genet.*, octubre de 2007, 39(10):1200-1; y Park KH, *et al.*, "Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration", *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, julio de 2009, 50(7):3386-93, Epub 21 de febrero de 2009). Consideradas en su conjunto, las variaciones genéticas de los componentes CFH, CFB y C3 de la ruta alternativa pueden predecir el desenlace clínico en casi 80% de los casos.

Actualmente no existe terapia médica comprobada para la AMD seca y muchos pacientes con AMD neovascular se convierten en legalmente ciegos a pesar la terapia actual con agentes anti-VEGF como Lucentis. De esta manera, sería conveniente proveer agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento, y particularmente para el tratamiento de la AMD.

Resumen de la invención

La presente invención provee compuestos que modulan, y preferiblemente inhiben, la activación de la ruta alternativa del complemento. En algunas realizaciones, la presente invención provee compuestos que modulan y preferiblemente inhiben la actividad del factor B y/o la activación de la ruta del complemento mediada por el factor B. Tales moduladores del factor B son preferiblemente inhibidores del factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor B del complemento, tales como el factor B de primate y, particularmente, el factor B de humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema del complemento causada por la activación de C3, sin importar el mecanismo inicial de la activación (que incluye por ejemplo la activación de las rutas clásica, de lectina o alternativa).

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otra característica especificada para proveer más realizaciones.

Dentro de ciertos aspectos, los moduladores del factor B aquí provistos son compuestos de fórmula I y sales y tautómeros de los mismos.

En otra realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención provee una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

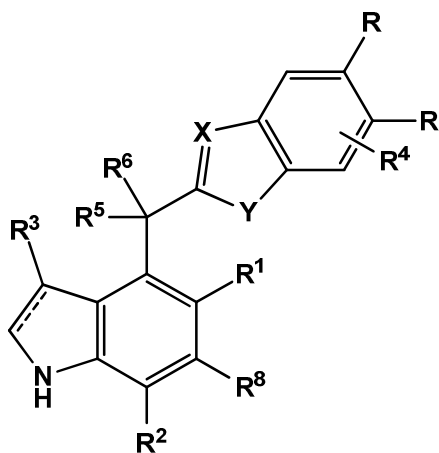
Además, la invención provee métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento, comprendiendo el método los pasos de identificar un paciente en necesidad de terapia de modulación del complemento, y administrar un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas de la misma. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (que incluyen degeneración macular relacionada con la edad, temprana o neovascular, y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunes (que incluyen artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

Otros aspectos de la invención se exponen más abajo.

Descripción detallada de la invención

Como se indicó arriba, la presente invención provee compuestos que modulan la activación del factor B y/o la transducción de señal mediada por el factor B del sistema del complemento. Tales compuestos se pueden usar *in vitro* o *in vivo* para modular (preferiblemente inhibir) la actividad del factor B en una variedad de contextos.

- 5 En una primera realización, la invención provee compuestos de fórmula I y sales y tautómeros de los mismos, que modulan la ruta alternativa del sistema del complemento.



(I)

en donde:

- 10 es un enlace sencillo o doble;

X es N o CH;

Y es N(H), O, o S;

una ocurrencia de R es ciano y la otra ocurrencia de R es hidrógeno o R⁴;

- 15 R¹ es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, amino-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, S(O)_p-alquilo de C₁-C₆, CH₂NHC(O)-alquilo de C₁-C₄ u OCH₂C(O)R⁷,

p es 0, 1, o 2;

R² es alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆ o halógeno;

- 20 R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, CH₂C(O)R⁷, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, o S, en donde el fenilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄, y en donde opcionalmente el alquilo y haloalquilo están sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

R⁴ es 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia de halógeno y alquilo de C₁-C₆;

- 25 R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, o S;

o R³ y R⁵ tomados en combinación forman un grupo divalente -CH₂-CH₂- o -CH₂-N(H)-;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino, amino-alquil(C₁-C₆)-amino, [CR^{A2}]_nR⁷, [CR^{A2}]_nC(O)R⁷, O[CR^{A2}]_nR⁷, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHS(O₂)-alquilo de C₁-C₆, (CH₂)_nR⁹, O(CH₂)_nR⁹, C(O)R⁷, N(H)[CR^{A2}]_nR⁷, O[CR^{A2}]_nC(O)R⁷, N(H)[CR^{A2}]_nC(O)R⁷ o tetrazolilo;

5 o CR⁵R⁶, tomado en combinación, forma un grupo carbonilo divalente, un grupo =CH₂ divalente o ciclopropilo, dicho ciclopropilo está sustituido opcionalmente con CO₂H o CH₂OH;

n es 1, 2, 3 o 4;

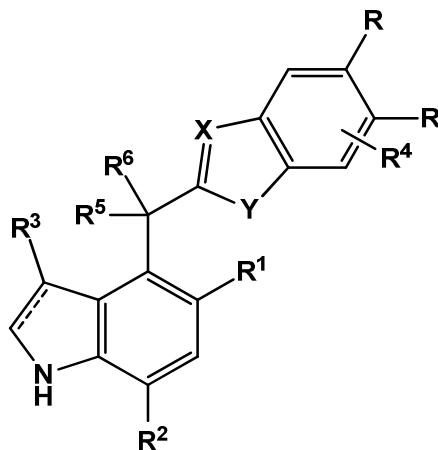
R^A se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₄;

R⁷ es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, amino o mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino;

R⁸ es hidrógeno o halógeno; y

10 R⁹ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, y sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄.

En una segunda realización, la invención provee compuestos de fórmula I y sales y tautómeros de los mismos, que modulan la ruta alternativa del sistema del complemento.



(I)

15 en donde:



es un enlace sencillo o doble;

X es N o CH;

Y es N(H), O, o S;

20 una ocurrencia de R es ciano y la otra ocurrencia de R es hidrógeno o R⁴;

R¹ es halógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, amino-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, S(O)_p-alquilo de C₁-C₆, CH₂NHC(O)-alquilo de C₁-C₄ o OCH₂C(O)R⁷;

25 p es 0, 1, o 2;

R² es alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆ o halógeno;

R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, CH₂C(O)R⁷, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de N, O, o S, en donde el fenilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄, y en donde el alquilo y haloalquilo están sustituidos opcionalmente con 0 o 1 hidroxilo;

5 R⁴ es 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia de halógeno y alquilo de C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de N, O, o S;

o R³ y R⁵, tomados en combinación, forman un grupo divalente CH₂-CH₂-;

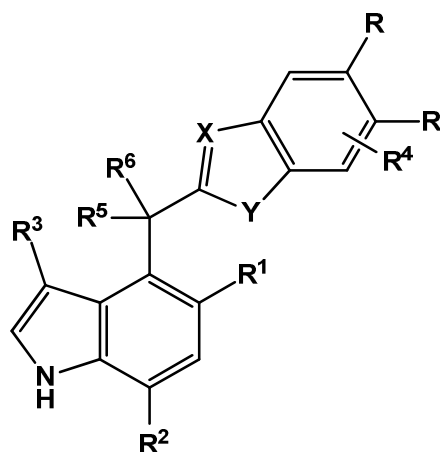
10 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino, amino-alquil(C₁-C₆)-amino, CH₂R⁷, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHS(O₂)-alquilo de C₁-C₆, C(O)NH₂, CO₂H, OCR^A₂C(O)R⁷ o N(H)CR^A₂C(O)R⁷;

o CR⁵R⁶, tomado en combinación, forma un grupo carbonilo divalente o un grupo =CH₂ divalente;

R^A se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo de C₁-C₄; y

R⁷ es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, amino o mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino.

15 En una tercera realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de la primera o segunda realización, de acuerdo con la fórmula (Ia):



(Ia)

En una cuarta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en los cuales R⁴ está ausente.

20 En una quinta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en los cuales R³ es hidrógeno, cloro o fenilo.

En una sexta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en los cuales R³ es hidrógeno.

25 En una séptima realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en los cuales R² es metilo.

En una octava realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en los cuales R¹ es halógeno, alquilo de C₁-C₄, vinilo, ciclopropilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi de C₁-C₄, ciclopropil-alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄ o S(O)₂-alquilo de C₁-C₄.

30 En una novena realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de

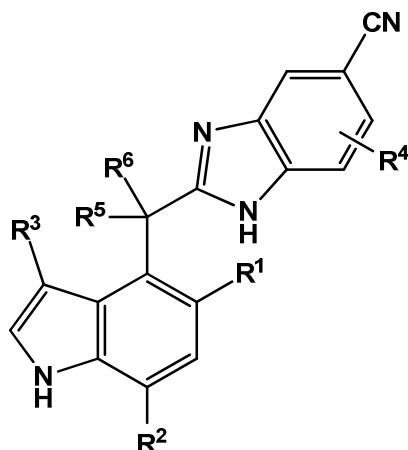
cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en los cuales R^1 es alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , ciclopropilo, bromo o difluorometoxi.

En una décima realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en los cuales R^5 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o trifluorometilo.

5 En una decimoprimerá realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde R^6 es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, amino, mono- y di-metil-amino o CH_2R^7 ; y R^7 es hidroxilo, amino, $N(H)CH_3$ o $N(CH_3)_2$.

10 En una decimosegunda realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en los cuales R^5 es metilo o trifluorometilo; R^6 es hidroxilo, metoxi, amino, metilamino o CH_2R^7 ; y R^7 es hidroxilo, amino, $N(H)CH_3$ o $N(CH_3)_2$. Algunos compuestos preferidos de la decimosegunda realización incluyen los compuestos en los cuales R^6 es hidroxilo, metoxi, amino o metilamino.

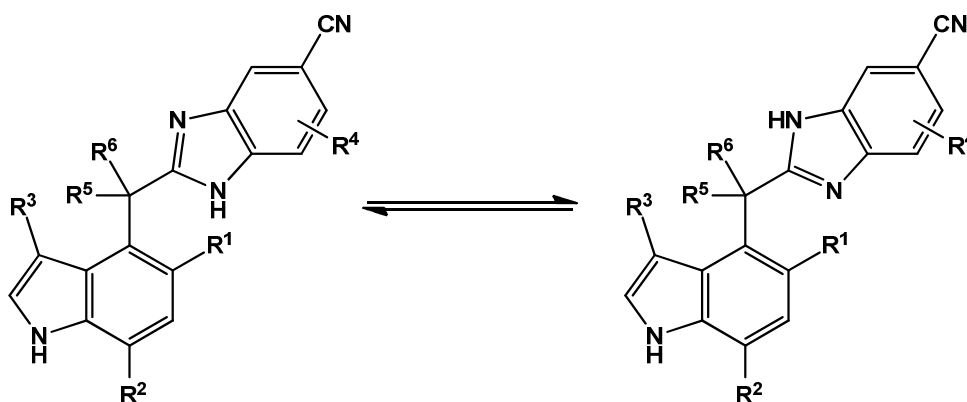
En una decimotercera realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en los que X es N; e Y es N(H). Dichos compuestos de la decimosegunda realización también son referidos aquí como los compuestos de fórmula II.



15

(II)

Los compuestos de fórmula (II) existen como una mezcla de tautómeros en los que el hidrógeno del anillo de imidazol se puede tautomerizar entre los dos átomos de nitrógeno del anillo de imidazol, como sigue:

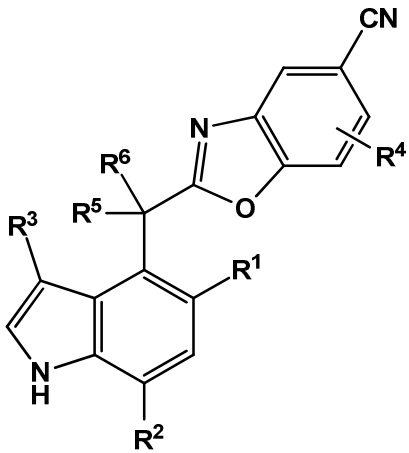


20

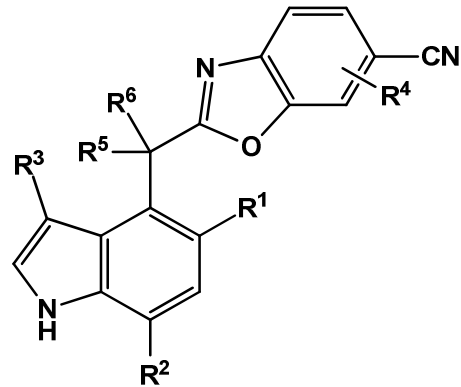
Cuando se cita aquí un cianobencimidazol de fórmula II, se entenderá que la mención de una forma tautomérica incluirá la otra forma tautomérica y las mezclas de las mismas.

En una decimocuarta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en los que X es N; e Y es O. Dichos compuestos de la decimotercera

realización también son referidos aquí como los compuestos de fórmula IIIa y IIIb.

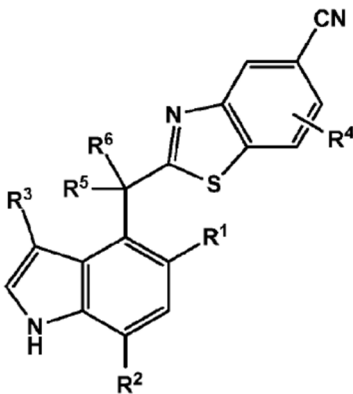


(IIIa)

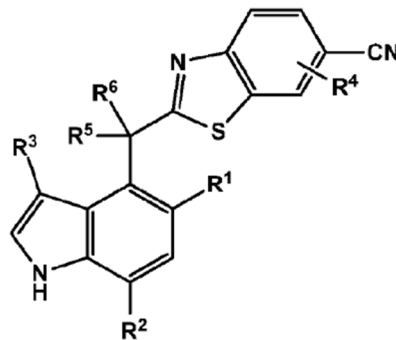


(IIIb)

5 En una decimoquinta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en los que X es N; e Y es S. Dichos compuestos de la decimoquinta realización también son referidos aquí como los compuestos de fórmula IVa y IVb.

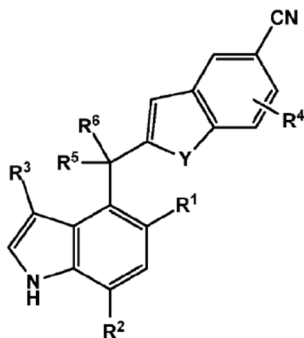


(IVa)

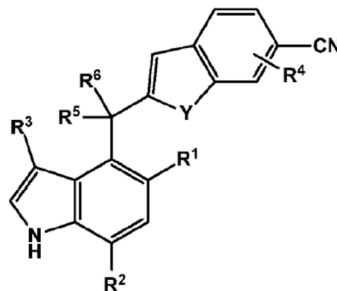


(IVb).

En una decimosexta realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en los que X es CH; e Y es N(H), O, o S. Dichos compuestos de la decimoquinta realización también son referidos aquí como los compuestos de fórmula Va y Vb.



(Va)



(Vb).

10

En una decimoséptima realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de la realización uno, en donde R⁸ es hidrógeno.

En una decimoctava realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de la realización uno, en donde R⁸ es flúor.

En una decimonovena realización, la invención provee compuestos, sales de los mismos y tautómeros de los mismos de la realización uno, en los que:

5 una ocurrencia de R es ciano y la otra ocurrencia de R es hidrógeno;

R¹ es metilo, hidroxilo o metoxi;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno, cloro o fenilo;

R⁴ está ausente;

10 R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo;

R⁶ es amino, CO₂H, (CH₂)_nC(O)R⁷ o (CH₂)_n-tetrazolilo;

n es 1, 2, o 3;

X es N, e Y es NH u O.

15 En ciertos compuestos de la decimonovena realización, R⁶ es amino, CO₂H, (CH₂)_nCO₂H o CH₂-tetrazolilo, y n es 1, 2 o 3.

En una vigésima realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son los enumerados en la sección de Ejemplos que se da más abajo. En algunos aspectos, los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

(±)-2-(((2-aminoetil)amino)(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

20 (+)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(-)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(-)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

25 (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+) y (-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+) o (-)-2-(1-(3-cloro-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

30 (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(-)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(+)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

ES 2 630 079 T3

- (-)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 2-((5-(2H3) metoxi-7-metil-1*H* indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(2-metoxietoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-6-carbonitrilo;
- 20 2-((7-fluoro-5-metoxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-cloro-5-(2H3)metoxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo; y
- (±)-2-((5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo.
- (+)-2-(idroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(idroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (+)-2-((5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(idroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(idroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(idroxi(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(idroxi(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((7-cloro-5-(2H3)metoxi-1*H*-indol-4-il)(idroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-idroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (+)-2-((2*H*3)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((2*H*3)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(2*H*3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(2*H*3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (±)-2-((4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi)etil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acetamida;
- ácido (±)-2-((4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi)etil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acético;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-Metil 2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato;
- ácido (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- 5 ácido (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(amino(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((dimetilamino)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (±)-2-(2-amino-1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(aminometil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 N-((4-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)metil)acetamida;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-vinyl -7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 2-((5-metoximetil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 6-cloro-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (±)-2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 ácido (±)-2-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metoxi)acético;
- (+)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(2-metoxietoxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-idroxi-1-(7-metil-5-propil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-idroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-idroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxiopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(ciclopropil(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(idroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(idroxi)(fenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-(idroxi)metil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)-*N*,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxamida;
- (±)-2-(1-idroxi-1-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3-bromo-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 2-((3-cloro-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((3-cloro-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(idrossi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)-1-idrossietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(idrossi(3,5,7-trimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3-ciano-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-((3-ciano-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metossi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-etil-7-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-idrossietil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(5-idrossi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(5-idrossi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(6-etil-5-idrossi-8-metil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(6-etil-5-idrossi-8-metil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (+)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-*N*-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)metanosulfonamida;
- (±)-*N*-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)acetamida;
- 30 (+)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético;
- 2-((7-cloro-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-etil-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-etil-7-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (-)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (-)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetilindolin-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 15 (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- 20 (±)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-6-carbonitrilo;
- 25 (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- (+)-etil 2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato;
- (-)-etil 2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato;
- 30 ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2-fluoroacético;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-1*H*-

- benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(6-metoxi-8-metil-5-(trifluorometil)-1,3,4,5-tetrahidropirrol[4,3,2-de]isoquinolin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]tiazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]tiazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]tiazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-amino-1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(2H3)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(2H3)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- 25 (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+) o (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzofuran-5-carbonitrilo;

- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]tiazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- 5 (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- 10 ácido (±)-3-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2,2-dimetilpropanoico;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((2-hidroxi)etil)amino)-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-((1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)amino) acético;
- (+) o (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 ácido (±)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- ácido (±)-2-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- (±)-etil 2-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato;
- ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;
- (±)-2-(3-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 ácido (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;
- ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoico
- (±)-2-(3-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (-)-3-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;
- ácido (+)-3-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;
- 25 ácido (+)-4-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;
- ácido (-)-4-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;
- ácido (±)-4-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;
- (±)-2-(4-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propan-2-il)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;

ácido (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;

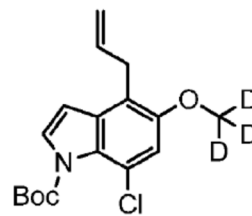
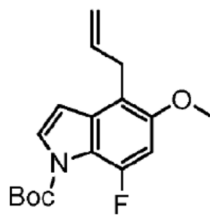
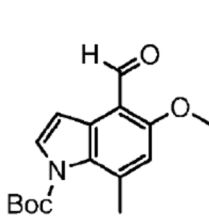
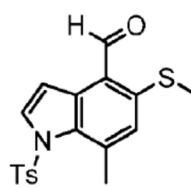
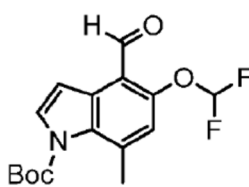
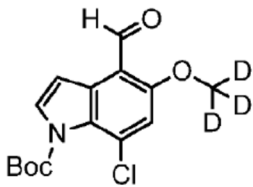
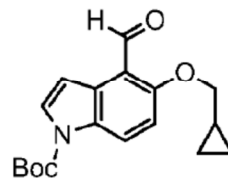
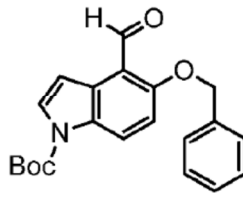
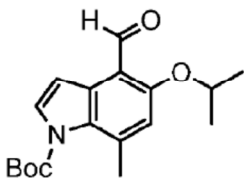
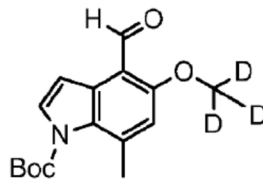
ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;

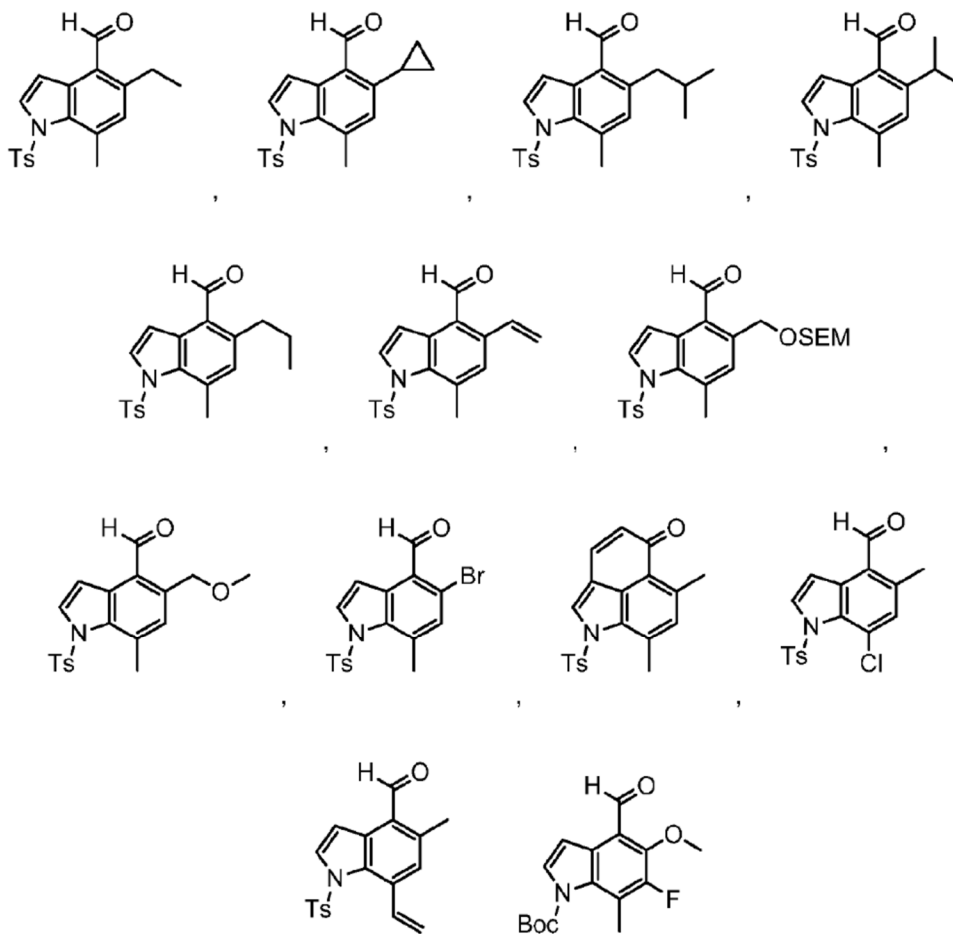
ácido (±)-5-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;

(±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- 5 ácido (±)-3-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico; y sales, estereoisómeros, racematos y tautómeros de los mismos.

En otra realización, la invención provee intermediarios sintéticos adecuados para la preparación de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb). Los intermediarios sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en:





y sales de los mismos

5 En otra realización se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas.

En otra realización se proveen combinaciones, en particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas.

10 En otra realización, se proveen métodos de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, dichos métodos comprenden administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de el compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas.

15 En otras realizaciones más, se proveen métodos de tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, dichos métodos comprenden administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas.

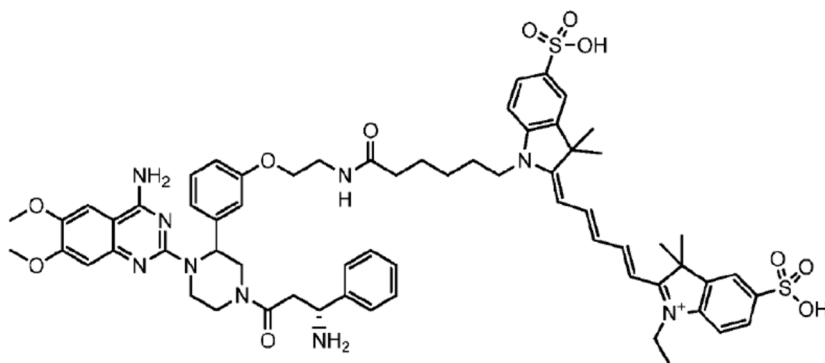
En otra realización, se proveen métodos de tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en un sujeto, dichos métodos comprenden administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas.

20 En otro aspecto, la invención provee el uso de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb), o subfórmulas de las mismas, en la preparación de un medicamento, y más particularmente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento o activación de la ruta alternativa del complemento en un sujeto. En algunos otros aspectos, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y

(Vb), o subfórmulas de las mismas, en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

En una realización, la invención provee una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), (II), (VII), o subfórmulas de las mismas, o cualquiera de los compuestos de la invención divulgados específicamente, y uno o más agentes terapéuticamente activos (seleccionados preferiblemente de los que se enumeran más abajo).

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula:



o sales, rotámeros, diastéromeros o enantiómeros de los mismos. El compuesto de quinazolina de esta realización es adecuado para usarse en ensayos de unión competitiva basados en fluorescencia para medir los valores de CI_{50} de los inhibidores del factor B, tales como los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 20.

Con el fin de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural, y viceversa.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a una porción de hidrocarburo completamente saturado, ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se provea de otra manera, alquilo se refiere a porciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo como el que se define arriba que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y que es divalente. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se provea de otra manera, el alquilenos se refiere a porciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilenos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *ter*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno, y similares.

Como se usa en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como el que se define en la presente, que está sustituido con uno o más grupos halógeno como los que se definen en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener yodo, bromo, cloro o flúor en el grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno en el alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12 grupos halógeno, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetileno, dicloroetileno y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono.

Además, el término "arilo" usado en este documento se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o varios anillos aromáticos que están fusionados entre sí.

Los ejemplos no limitativos incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido

opcionalmente con 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo y heterociclilo.

5 Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo es como se define arriba. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *ter*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7 carbonos, más preferiblemente 1-4 carbonos.

10 Como se usa en este documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático, saturado o insaturado, p. ej., que es un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros, y contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde opcionalmente el N y S también pueden estar oxidados en varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido en un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o de puente y también anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen 15 tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclilo" se refiere, además, a grupos heterocíclicos como los que se definen en la presente, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- 20 (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- 25 (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido por medio de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 30 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 35 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
- (t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoilo;

(w) aril-alquil-; y

5 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, de 3-12 átomos de carbono. A menos que se provea de otra manera, el cicloalquilo se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono de anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂-N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo. Los grupos de hidrocarburo monocíclico de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos de hidrocarburo bicíclico de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares. Los grupos de hidrocarburo tricíclico de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como -O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo son como se define en la presente.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O, o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (p. ej., monociclo de 5-7 miembros o bicyclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitativos incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-indolizínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenanthridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenathrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-benzoisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrol[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, sin limitación, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

45 Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consiste en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

50 (d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquilamino o dialquilamino;

- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- 5 (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido por medio de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- 10 (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- 15 (s) ariloxi;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- 20 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxil, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

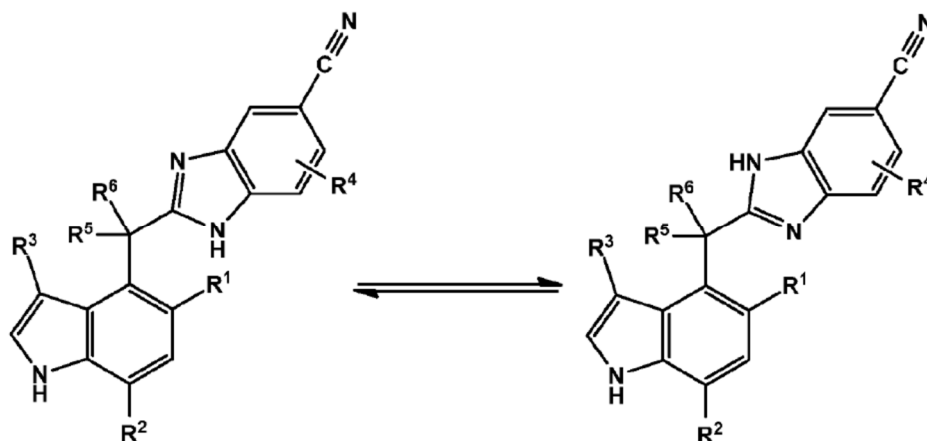
Como se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo e Yodo.

- Como se usa en este documento, el término "sustituido opcionalmente", a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que no está sustituido, o que está sustituido con uno o más sustituyentes adecuados diferentes de hidrógeno, típicamente 1, 2, 3 o 4, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

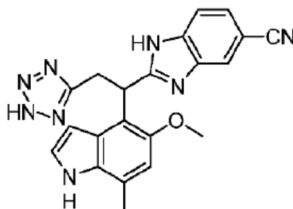
- (a) alquilo;
- (b) hidroxil (o hidroxil protegido);
- (c) halógeno;
- 30 (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;

- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido por medio de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 5 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 10 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
- (t) alquil-S-;
- 15 (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- 20 Como se usa en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero en diferente disposición y configuración de los átomos. Asimismo como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de varias configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para dar un compuesto de la presente invención, e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye
- 25 enantiómeros, diastéromeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica apropiada. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica
- 30 en cada carbono quiral se puede especificar ya sea como R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) que rotan el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea de sodio D. En ciertos compuestos que tienen uno o más centros asimétricos, los estereoisómeros se separan usando cromatografía quiral sin identificación estereoquímica absoluta
- 35 de la configuración (R) o (S), y se identifican únicamente basándose en el orden de elución (con los tiempos de retención dados como t_r) de la columna quiral (un experto en la técnica puede determinar la estereoquímica absoluta usando técnicas conocidas tales como RMN 2D o cristalografía). Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos que pueden dar lugar a enantiómeros, diastéromeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente
- 40 invención incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermediarios. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.
- 45 También se incluyen todas las formas tautoméricas. En particular, los bencimidazoles sustituidos con ciano de la

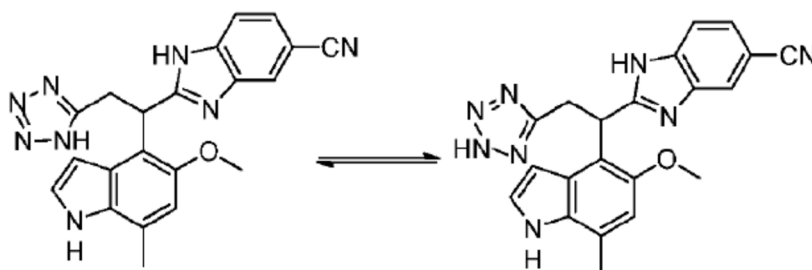
- 5 invención pueden existir como una mezcla de formas tautoméricas, por ejemplo, las formas 5-ciano-bencimidazol y 6-ciano-bencimidazol. Así, el hidrógeno de N-H se puede intercambiar entre los nitrógenos del anillo de bencimidazol. Estas formas pueden interconvertirse a temperaturas de, o por arriba de, aproximadamente 0 °C. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (II) existen como una mezcla de formas tautoméricas que se pueden interconvertir fácilmente a las temperaturas terapéuticamente relevantes. Por conveniencia, en la presente solicitud se describe sólo una forma tautomérica de los compuestos. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá y apreciará que ambas formas tautoméricas pueden ser contempladas dentro del alcance de la invención.



- 10 Además, los compuestos de la fórmula (I) o subfórmulas de la misma, en las cuales R⁶ es CH₂R⁹ y R⁹ es tetrazol, se ilustran en una forma tautomérica simple en la presente solicitud. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá y apreciará que todas las formas tautoméricas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 152 se describe como:



- 15 Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que este compuesto se intercambiará con formas tautoméricas, es decir,



- 20 Como se usa en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. En algunos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos

orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En algunas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; particularmente las sales adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, las de amina primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula I en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en formas de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee (±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee ácido (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-

- indol-4-il)pentanoico en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 5
- 10 En otro aspecto, la presente invención provee (+) y (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 15
- 20 En otro aspecto, la presente invención provee (±)-2-(1-amino-1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 25
- 30 En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 35
- 40 En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 45
- 50 En otro aspecto, la presente invención provee (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.
- 55

En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

En otro aspecto, la presente invención provee (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de fórmula I en forma de sal de adición de ácido de ácido alquil(C₁-C₄)sulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bencenosulfónico mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₄.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto de origen, una porción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales se pueden preparar al hacer reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o al hacer reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea adecuado. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se entiende que cualquier fórmula dada en la presente, intenta representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente como se define en la presente, por ejemplo en los cuales están presentes isótopos radioactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de cinética de reacción (por ejemplo con ²H o ³H), técnicas de detección o imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en el

tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos, generalmente se pueden preparar efectuando los procedimientos descritos en los esquemas o los ejemplos y preparaciones descritas a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación o un índice terapéutico mejorado. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" según se usa en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3,500 (incorporación de deuterio de 52.5% en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4,000 (incorporación de 60% de deuterio), por lo menos 4,500 (incorporación de deuterio de 67.5%), por lo menos 5,000 (incorporación de deuterio de 75%), por lo menos 5,500 (incorporación de deuterio de 82.5%), por lo menos 6,000 (incorporación de deuterio de 90%), por lo menos 6333.3 (incorporación de deuterio de 95%), por lo menos 6466.7 (incorporación de deuterio de 97%), por lo menos 6,600 (incorporación de deuterio de 99%), o por lo menos 6633.3 (incorporación de deuterio de 99.5%).

En algunas realizaciones, la deuteración selectiva de los compuestos de fórmula (I) incluye deuteración de R^1 , R^3 , R^5 y/o R^6 , por ejemplo cuando cualquiera de R^1 , R^3 , R^5 y/o R^6 son metilo, metoxi o etoxi, el residuo de alquilo es preferiblemente deuterado, por ejemplo, CD_3 , OCD_3 u OC_2D_5 . Cuando R^3 es alcanilo, por ejemplo, $\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$. Los compuestos deuterados que se prefieren se proveen en los ejemplos 20-D, 22, 24-E, 27-E, 27-F.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) generalmente se pueden preparar por medio de las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante un proceso análogo a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes (incluso agua). Por lo tanto, se entiende que la invención abarca tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sales de los mismos) con una o más moléculas de disolvente. Estas moléculas de disolvente son las usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, las cuales se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de reaccionar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocrystal con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocrystal se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocrystal conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o el contacto en solución de los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislamiento de los cocrystal así formados. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención provee además cocrystal que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se usa en este documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Printing Company, 1990, p. 1289-1329). Siempre y cuando cualquier vehículo convencional sea compatible con el ingrediente activo, su uso se contempla en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o aliviar síntomas, aliviar afecciones, retrasar el avance de una enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administre a un sujeto, sea efectiva para (1) por lo menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una

afección, o un trastorno, o una enfermedad o proceso biológico (por ejemplo, regeneración y reproducción tisular), (i) mediado por el factor B, o (ii) asociado con la actividad del factor B, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de la ruta alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor B, o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento y, particularmente, reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la ruta alternativa del complemento. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para reducir o inhibir, por lo menos parcialmente, la actividad del factor B y/o la ruta alternativa del complemento; o reducir o inhibir por lo menos parcialmente la expresión del factor B y/o la ruta alternativa del complemento. El significado del término "cantidad terapéuticamente efectiva" es como se ilustra en la realización anterior para el factor B y/o la ruta alternativa del complemento.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones el sujeto es un primate. En otras realizaciones el sujeto es un humano.

Como se usa en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno dado, o una reducción significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en este documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o por lo menos uno de los síntomas clínicos del mismo). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico que incluye los que no pueden ser perceptibles por el paciente. En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en este documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento, si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida por dicho tratamiento.

Como se usa en este documento, el término "un", "uno", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o sea claramente contradictorio por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o sea claramente contradictorio por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") provisto en la presente, simplemente tiene la intención de ilustrar mejor en la invención y no pretende limitar el alcance de la invención reivindicado de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma enriquecida racémica o enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R*, *S*)-. En algunas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

En consecuencia, como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los isómeros posibles, rotámeros, atropoisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diasterómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diasterómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de los productos o intermediarios finales puede ser resueltos en el antípodo óptico por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diasteroméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una porción básica puede ser usada así para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido

tartático, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

5 Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados profármacos de los mismos.

Cuando están presentes en la misma molécula tanto un grupo básico como un grupo ácido, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

10 La presente invención también provee profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. Las técnicas adecuadas que se utilizan en la fabricación y uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos
15 vehículos; véase "The Practice of Medicinal Chemistry", cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, California, 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como los productos metabólicos liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja.

20 Los profármacos vehículos son compuestos de fármaco que contienen una porción de transporte, por ejemplo, que mejoran la incorporación y/o suministro a un sitio de acción. Convenientemente, para tal profármaco vehículo, el enlace entre la porción de fármaco y la porción de transporte es un enlace covalente; el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier porción de transporte liberada es aceptablemente inocua. Para los profármacos en donde la porción de transporte está diseñada para incrementar la incorporación, típicamente la liberación de la porción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una porción que provea
25 liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras porciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos vehículos, por ejemplo, pueden ser usados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación farmacéutica (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica no deseable). Por ejemplo, se puede incrementar la lipofilicidad por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene por lo menos una porción lipófila), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene por lo menos una porción lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

35 Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados *S*-acilo de tioles y derivados *O*-acilo de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene el significado definido en la presente. A menudo, los profármacos adecuados son derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico de origen, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo mono- o di-sustituídos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcocarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, usados convencionalmente en la técnica. Además, han sido enmascaradas aminas como derivados de arilcarboniloximetilo sustituidos que son escindidos por esterases *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, "Design of Prodrugs", Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan y Little), divulga profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y su uso.

Además, los compuestos de la presente invención, que incluyen sales de los mismos, se pueden obtener también en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

50 Dentro del alcance de la presente, sólo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de grupos funcionales con los protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión, son descritos por ejemplo en trabajos de referencia estándares, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973; en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999; en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981; en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos y Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea, 1982; y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives),
55

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

5 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de la manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sodio de ácido 2-
10 etilhexanoico con compuestos orgánicos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, con compuestos de calcio correspondientes, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferiblemente cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que
15 contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar por ejemplo mediante la neutralización de las sales, tal como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metal y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

20 Las mezclas de los isómeros obtenibles de acuerdo a la invención se pueden separar de la manera conocida por los expertos en la técnica en isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por partición entre mezclas disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase inversa; y los racematos pueden separarse, por ejemplo, por la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y separación de
25 la mezcla de diastereoisómeros así obtenidos, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y productos finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con los métodos estándares, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, recristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y en adelante en la presente.

30 Todas las etapas de procesos arriba mencionados se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las mencionadas específicamente, en ausencia o, usualmente, en presencia de disolventes o diluentes que incluyen, por ejemplo, disolventes o diluentes que son inertes para los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en la forma H⁺,
35 dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en una escala de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 250 °C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 250 °C, por ejemplo de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 a -40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

40 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar dando los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de forma análoga a los métodos descritos en los "Pasos de proceso adicionales".

45 Los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular se pueden seleccionar de los mencionados específicamente o, por ejemplo, de agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos líquidos aromáticos, tales como benceno o tolueno, alcoholes tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o cloroforno, amidas ácidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados,
50 tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción del procedimiento. Dichas mezclas disolventes también se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo cromatografía o partición.

55 Los compuestos, que incluyen sus sales, se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes las diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a las formas del proceso en las que un compuesto obtenible como intermediario en cualquier etapa del proceso se usa como material inicial, y los pasos del proceso restantes se efectúan, o en las que un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales iniciales, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención, están disponibles comercialmente o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la técnica (Houben-Weyl, 4ª edición, 1952, "Methods of Organic Synthesis", Thieme, volumen 21).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitación del alcance de la misma.

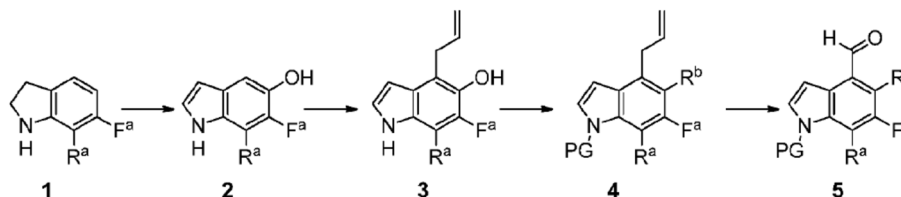
Aspectos sintéticos generales

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se proveen a continuación.

Los compuestos tales como **5**, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc o Ts), R^a es halógeno o alquilo, y R^b es alcoxilo y F^a es hidrógeno o flúor, se pueden preparar mediante el método general que se describe en el esquema 1.

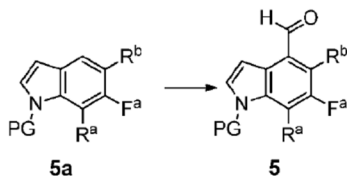
Esquema 1



La transformación de la indolina **1** al 5-hidroxi-indol correspondiente **2** se puede lograr mediante tratamiento con nitrosodisulfonato de potasio, preferiblemente en una mezcla disolvente de acetona/regulador acuoso a pH = 7, ya sea a 0 °C o a temperatura ambiente. El grupo hidroxilo de **2** puede entonces ser alquilado con alcohol alílico utilizando una reacción de tipo Mitsunobu en un disolvente adecuado tal como tolueno. El producto se puede convertir entonces a derivados de C-alilo, tales como **3**, mediante transposición sigmatrópica promovida térmicamente a temperaturas entre 200 °C y 250 °C, sin el uso de disolvente. El compuesto **3** puede luego hacerse reaccionar con alcoholes (por ejemplo, MeOH, BnOH) utilizando condiciones de tipo Mitsunobu que permiten la diferenciación en R^b. La protección subsecuente del nitrógeno del indol usando TsCl y una base adecuada, preferiblemente NaH, o alternativamente con Boc₂O en presencia de una cantidad catalítica de DMAP, puede dar compuestos tales como **4**. La isomerización del doble enlace de **4** se puede llevar a cabo mediante tratamiento con Pd(OAc)₂ en alcohol hexafluoroisopropílico (HFIPA). También se puede efectuar escisión de la olefina mediante reacción con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio para dar **5**.

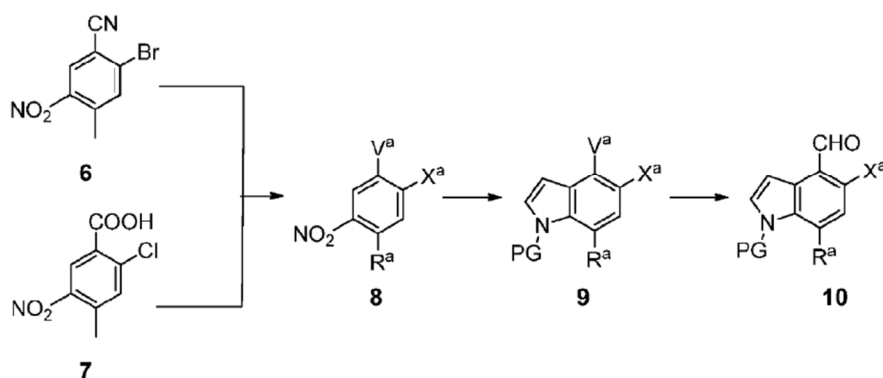
Los compuestos como **5**, en donde PG es un grupo protector (preferiblemente Boc), R^a es alquilo, R^b es alcoxilo y F^a es hidrógeno, también se pueden preparar por formilación de indol **5a** usando reactivos tipo Vilsmeier tales como cloruro de *N*-(clorometileno)-*N*-metilbencenaminio en acetonitrilo, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, como se muestra en el esquema 1a.

Esquema 1a



Los compuestos como **10**, en donde X^a es $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{SMe}$, se pueden preparar de acuerdo con el esquema **2**.

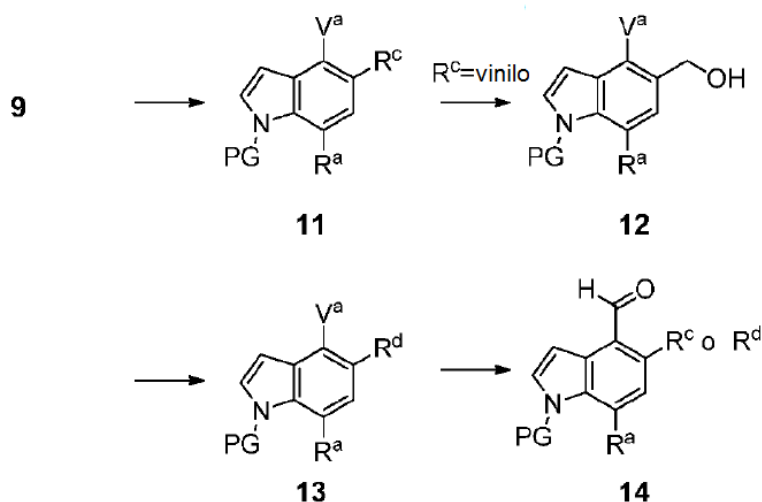
Esquema 2



- 5 La sustitución nucleofílica aromática de **6** (CAS# 1202858-65-8) se puede lograr por medio de tiometóxido de sodio en DMF a 60 °C para dar **8** ($X^a = \text{SMe}$). Alternativamente, **7** (CAS# 101580-96-5) se puede transformar en **8** ($X^a = \text{Cl}$, $V^a = \text{CH}_2\text{OTHP}$) por reducción usando carbonocloridato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo y NaBH_4 , seguido por protección del hidroxilo resultante con 3,4-dihidro-2*H*-pirano en presencia de TsOH . La transformación de **8** (V^a es ya sea $-\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{-OTHP}$) al indol **9** se puede lograr por reacción de Bartoli usando bromuro de vinil-magnesio en THF a temperaturas que varían de -78 °C a la temperatura ambiente, seguido por protección del indol. La protección se puede efectuar usando TsCl y una base adecuada, preferiblemente NaH , o alternativamente la protección se puede realizar con Boc_2O en presencia de una cantidad catalítica de DMAP. Se puede acceder el aldehído **10** cuando $V^a = \text{CN}$ por reducción con DIBAL, seguido por hidrólisis de ácido, usando preferiblemente HCl acuoso. Alternativamente, cuando $V^a = \text{CH}_2\text{OTHP}$, se puede acceder a **10** por desprotección del grupo protector THP mediante hidrólisis mediada por ácido, usando preferiblemente TsOH en EtOH , seguido por oxidación, usando preferiblemente MnO_2 o complejo de SO_2 -piridina.

Los compuestos como **14**, en donde R^c es alquilo y R^d es $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo, o $-\text{CH}_2$ -ftaloilo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema **3**.

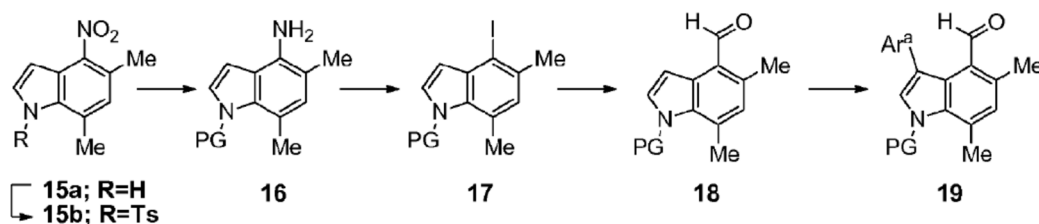
Esquema 3



- El indol **9** ($X^a = \text{Cl}$ o Br , $V^a = \text{CN}$ o CH_2OTHP) se puede transformar en **11**, en donde $R^c = \text{alquilo}$ o vinilo utilizando acoplamiento de Suzuki, con un boronato adecuado (tal como trifluoroboratos de alquilo, o complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina). Alternativamente, se puede usar un acoplamiento de tipo Negishi usando un halogenuro de alquil-zinc en lugar de la reacción de Suzuki. Cuando $R^c = \text{vinilo}$, se puede transformar además en **12** por medio de una dihidroxilación, usando preferiblemente $\text{ADMix-}\alpha$, seguido por escisión oxidativa usando NaIO_4 y reducción del aldehído resultante con NaBH_4 . La alquilación del grupo hidroxilo de **12** se puede lograr por desprotonación con una base adecuada, preferiblemente NaH , y reacción con un electrófilo adecuado tal como MeI o SEM-Cl , para dar **13**. Como alternativa, **12** puede ser sometido a reacción de Mitsunobu con ftalimida. Por último, los indoles de tipo **13** pueden ser convertidos en **14** de acuerdo con el esquema 2 (es decir, $9 \rightarrow 10$).

Los aldehídos como **18** o **19** se pueden preparar como se describe en el esquema 4.

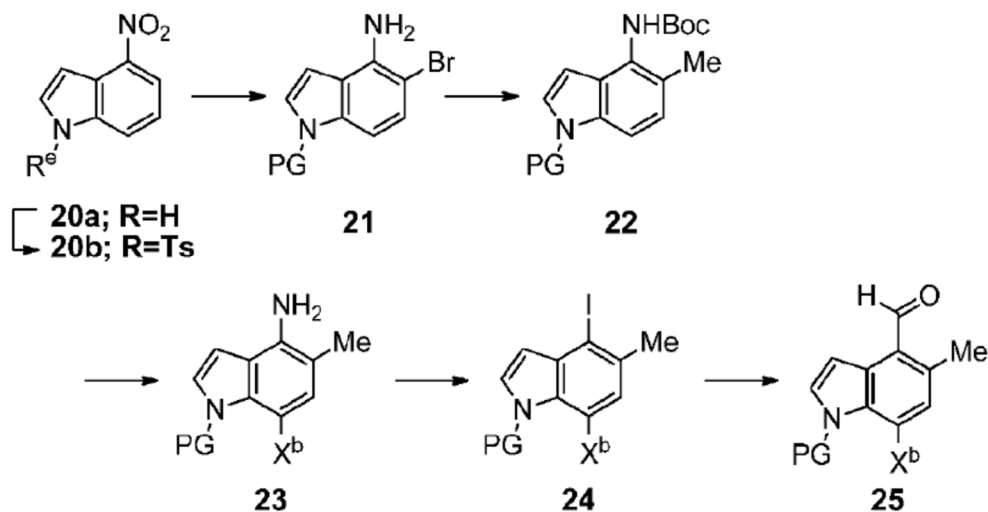
Esquema 4



- El indol **15a** (CAS# 1190314-35-2) puede ser protegido usando TsCl y una base adecuada, preferiblemente NaH para dar **15b**. La reducción de la funcionalidad nitro, usando preferiblemente metal de zinc en una mezcla disolvente de EtOAc/MeOH , puede dar la anilina **16**, la cual puede ser convertida en el yoduro **17** después de tratamiento con NaNO_2 , seguido por I_2 . El tratamiento de **17** con butil-litio en presencia de DMF puede proveer el aldehído **18**. Se puede hacer más elaboración usando NBS para efectuar bromación del indol, seguido por acoplamiento de Suzuki con un boronato de arilo o heteroarilo adecuado.

- Los compuestos como **25** en donde $X^b = \text{Cl}$, Br , se puede preparar mediante la secuencia descrita en el esquema 5.

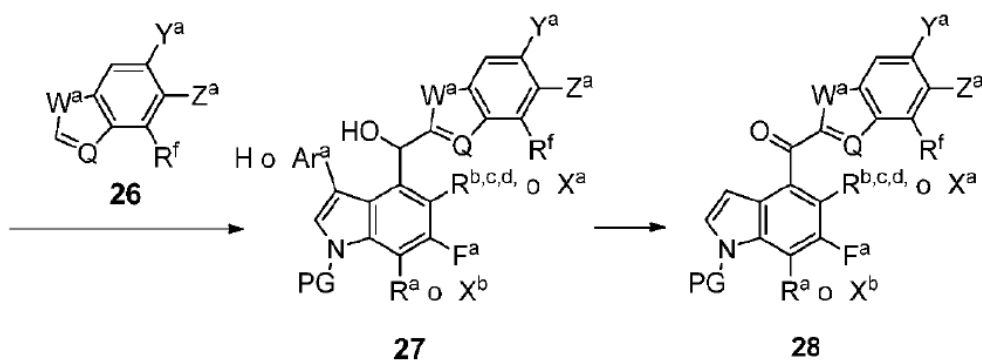
Esquema 5



5 El indol **20a** (CAS# 4769-97-5) puede protegerse usando TsCl y una base adecuada, preferiblemente NaH, para dar **20b**. La reducción de la funcionalidad nitro de **20b** usando preferiblemente metal de zinc en un disolvente mixto de EtOAc/MeOH, seguido preferiblemente por bromación con NBS, puede dar **21**. La protección de Boc de la anilina **21**, seguida por acoplamiento de Suzuki usando metiltrifluoroborato de potasio, puede dar **22**. La desprotección mediada por ácido del grupo Boc de **22**, seguido por halogenación usando NBS o NCS, puede dar halogenuros de tipo **23**. La transformación de la anilina **23** al aldehído **25** puede efectuarse de acuerdo con el esquema 4 (es decir, 17 → 18).

10 Los heterociclos de tipo **26** en los cuales: W^a es N-SEM, O, o S, Q es N o CH, Y^a y Z^a pueden ser H, halógeno o nitrilo, pero al menos uno de Y^a o Z^a es un nitrilo; R^f es halógeno o alquilo o H, se pueden usar para acceder a compuestos tales como **28** como se describe en el esquema 6.

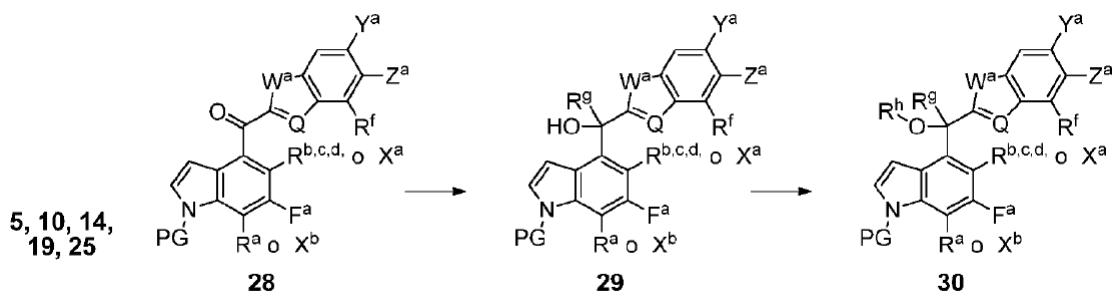
Esquema 6



15 La adición nucleofílica de **26** en los aldehídos de tipo **5**, **10**, **14**, **19**, **25**, se puede lograr con una base adecuada, preferiblemente LDA, a temperaturas entre 0 °C y -78 °C. Particularmente, cuando **26** es un benzoxazol ($W^a = O$, Q = N), la adición se puede lograr usando complejo de TMPMgCl-LiCl (CAS# 898838-07-8) como una base, a temperaturas entre 0 °C y -78 °C, siendo preferido -78 °C, seguido por calentamiento hasta temperaturas entre temperatura ambiente y 70 °C. La oxidación del grupo hidroxilo resultante de **27** se puede lograr usando un oxidante tal como MnO_2 , para dar las cetonas de tipo **28**.

20 Los compuestos como **30**, en donde R^g es alquilo, arilo o $-CF_3$, y R^h es $-alquilo$, o alquilo sustituido, se pueden preparar mediante el método general que se describe en el esquema 7.

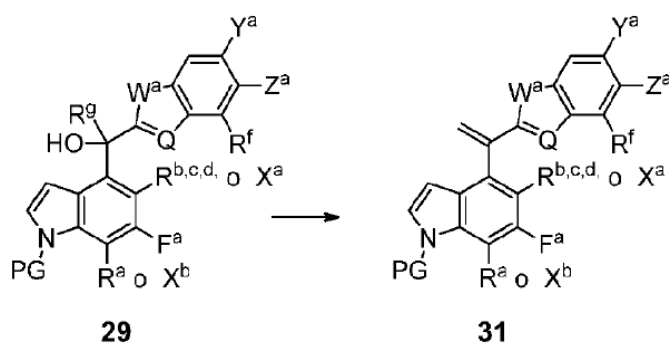
Esquema 7



Las cetonas de tipo **28** pueden dar alcoholes de tipo **29** por adición de un nucleófilo adecuado, preferiblemente un reactivo de Grignard. Alternativamente, se puede usar $\text{CF}_3\text{-TMS}$ en presencia de una fuente de fluoruro tal como TBAF. El compuesto **29** puede elaborarse más por medio de alquilación del hidroxilo con un electrófilo adecuado tal como MeI o bromoacetato de metilo, en presencia de una base fuerte, preferiblemente NaH, para producir los compuestos de tipo **30**.

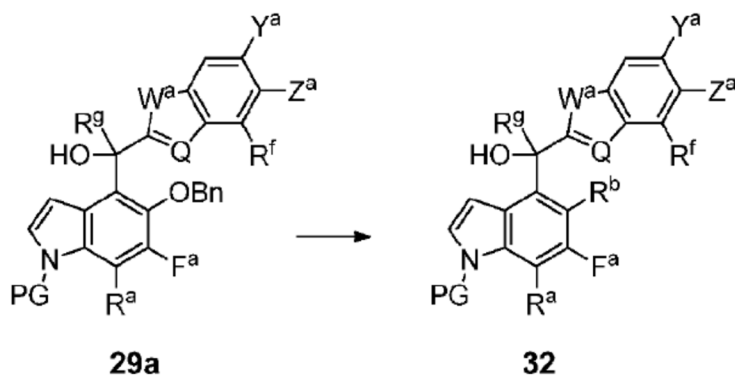
Los alquenos de tipo **31** se pueden preparar mediante tratamiento del alcohol terciario **29** ($\text{R}^g = \text{Me}$) con MsCl en presencia de una base tal como Et_3N y una cantidad catalítica de DMAP a 0°C , seguido por calentamiento a temperatura ambiente, como se muestra en el esquema **8**.

10 Esquema 8



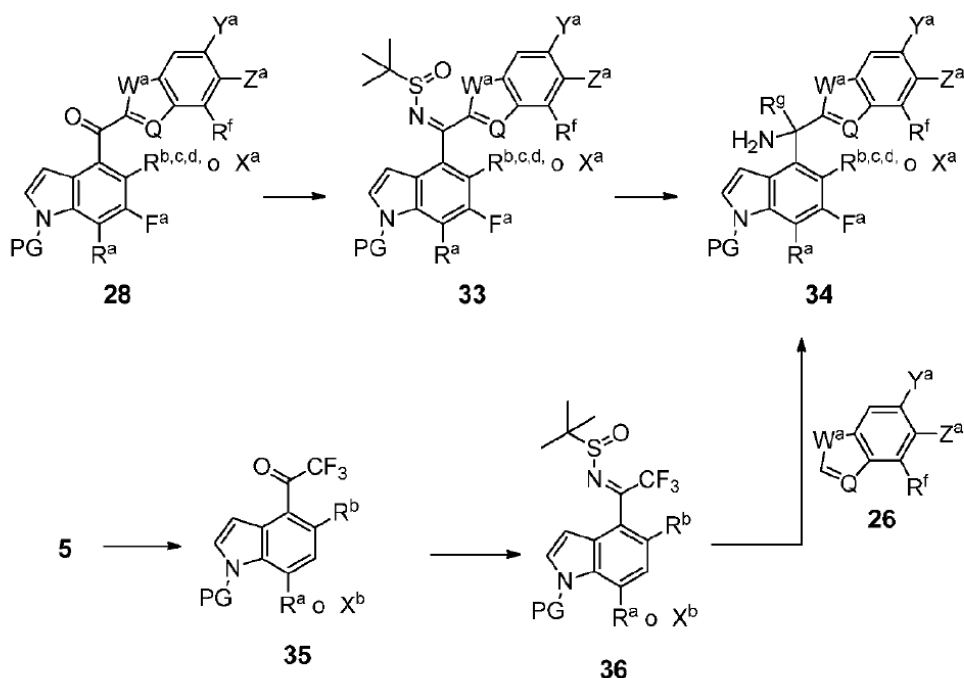
Los compuestos como **32** ($\text{R}^b = \text{alcoxi}$) se pueden preparar mediante hidrogenólisis de los compuestos de tipo **29a**, en donde $\text{R}^b = \text{-OBn}$ en el esquema **7**, seguido por alquilación con un electrófilo adecuado (por ejemplo, MeI o $\text{BrCH}_2\text{COOMe}$), en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 como se muestra en el esquema **9**.

15 Esquema 9



Los compuestos como **34**, en donde R^g es igual a H o alquilo o CF_3 , se pueden preparar como se describe en el

esquema 10.

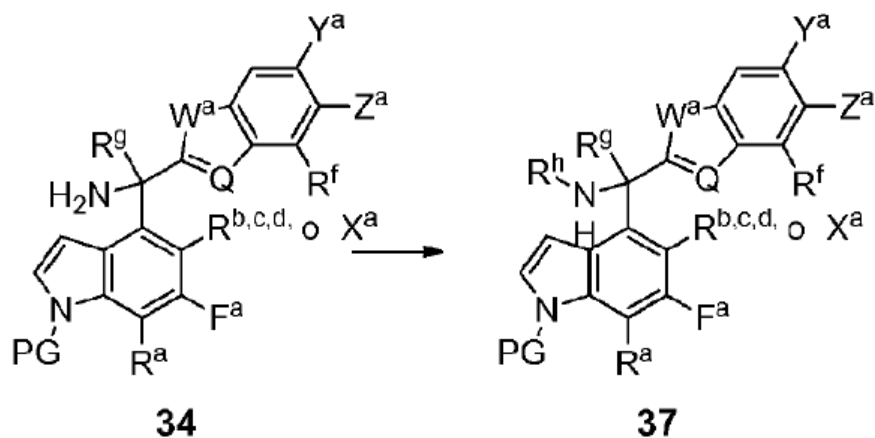
Esquema 10

La cetona **28** en donde se puede transformar en la sulfinil imina **33** usando un reactivo deshidratante tal como $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr}_4)$ en presencia de *ter*-butil-sulfinamida, sin la necesidad de un disolvente adicional. Alternativamente, se puede lograr la deshidratación utilizando $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ en un disolvente adecuado tal como tolueno. La sulfinilimina **33** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo organometálico adecuado tal como MeMgI , seguido por tratamiento con HCl en MeOH para producir **34**. Alternativamente, **33** puede ser reducido con NaBH_4 en MeOH para dar compuestos en donde $\text{R}^9=\text{H}$, y el grupo sulfinilo resultante se pueden separar después por tratamiento con HCl en MeOH para dar **34**. Se puede acceder a compuestos tales como **34** en los cuales $\text{R}^9 = \text{CF}_3$, especialmente cuando $\text{W}^a = \text{O}$, haciendo reaccionar **33** con trifluorometiltrietilsilano en presencia de fluoruro de tetrametilamonio en THF, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente, seguido por separación del grupo sulfinilo mediante tratamiento con HCl en MeOH .

Los compuestos como **34**, en donde R^9 es CF_3 , se pueden preparar partiendo de aldehídos tales como **5**. Por ejemplo, tratando **5** con trifluorometiltrietilsilano en presencia de TBAF en THF a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente, seguido por oxidación usando por ejemplo peryodinato de Dess-Martin (CAS# 87413-09-0) en DCM, puede dar la cetona **35**. La cetona **35** se puede transformar en la sulfinil imina **36** usando un reactivo deshidratante tal como $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr}_4)$, en presencia de *ter*-butil-sulfinamida, sin necesidad de un disolvente adicional. Alternativamente, la deshidratación se puede lograr utilizando $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ en un disolvente adecuado tal como tolueno. La adición nucleofílica de **26** a la sulfinil imina **36** se puede lograr, especialmente cuando $\text{Q} = \text{N}$ y $\text{W}^a = \text{N-SEM}$, con una base adecuada, preferiblemente LDA, a temperaturas entre 0°C y -78°C . La separación del grupo sulfinilo para proveer **34** se puede lograr mediante tratamiento con HCl en MeOH . Usando (*R*) o (*S*)-*ter*-butil-sulfinamida enantioméricamente pura en la reacción con cetona **28** o cetona **35**, conduce a la sulfinil imina quiral no racémica **33** y **36**, respectivamente. La adición de **26** a la sulfinil imina quiral no racémica **36** se puede lograr, especialmente cuando $\text{Q} = \text{N}$ y $\text{W}^a = \text{N-SEM}$, con una base adecuada, preferiblemente LDA, a temperaturas entre 0°C y -78°C , resultando un alto grado de diastereoselectividad ($> 95:5$) del producto de adición. La adición de un nucleófilo organometálico adecuado tal como MeMgI a la sulfinil imina quiral no racémica **33** a temperaturas entre 0°C y -78°C , seguida por tratamiento con HCl en MeOH , produce un alto grado de enantioenriquecimiento ($>95:5$) de **34**, especialmente si $\text{Q} = \text{N}$ y $\text{W}^a = \text{N-SEM}$.

Los compuestos como **37** en los cuales R^h es Me , $-\text{Ac}$ o $-\text{MS}$ se pueden preparar de acuerdo con el esquema **11**.

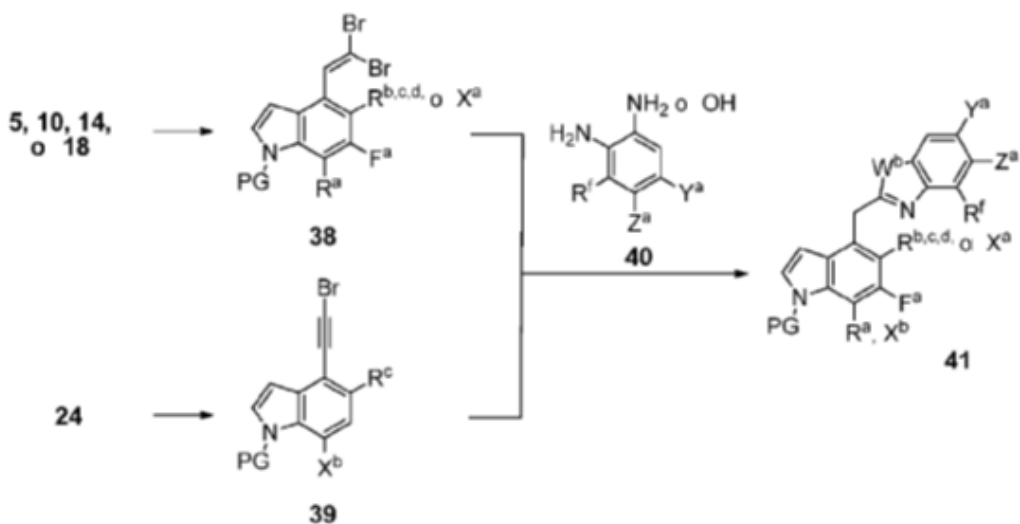
Esquema 11



La amina **34** (cuando $R^g = H$), se puede hacer reaccionar con una variedad de electrófilos tales como MeI, MsCl, AcCl, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA), para proveer **37** en donde $R^g = H$. Alternativamente, cuando $R^g = Me$, la amina en **34** se puede proteger primero utilizando Boc_2O puro a $60\text{ }^\circ\text{C}$. Después se puede lograr alquilación con MeI en presencia de una base fuerte, preferiblemente NaH. Subsecuentemente, la separación de Boc promovida por ácido puede dar **37** en donde R^g y $R^h = Me$.

Los compuestos como **41**, en donde W^b es NH u O, se pueden preparar mediante el método general que se describe en el esquema **12**.

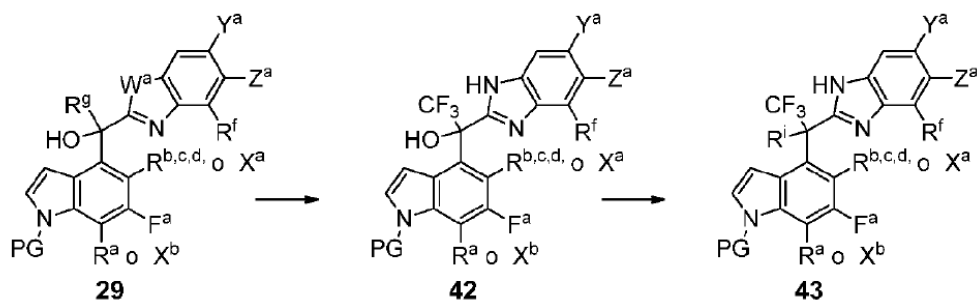
Esquema 12



Los compuestos de tipo **38** se pueden obtener mediante la transformación de aldehídos tales como **5**, **10**, **14** y **18**, usando PPh_3 y CBF_4 . El acoplamiento entre **38** y **40** se puede lograr entonces utilizando DABCO como base en un disolvente adecuado, tal como *N*-metilpirrolidona, a temperatura entre $100\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$, para dar **41**. Alternativamente, el acoplamiento tipo de Sonogashira con yoduros de tipo **24** y TMS-acetileno, seguido por tratamiento con NBS, puede dar bromoalquinos tal como **39**. El acoplamiento entre **39** y **40** se lograrse entonces utilizando DABCO como base, en un disolvente adecuado tal como *N*-metilpirrolidinona, a temperatura entre $100\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$, para dar **41**.

Los compuestos como **43**, en donde R^i es NH_2 o *N*-alquilo, se pueden preparar como se describe en el esquema **13**.

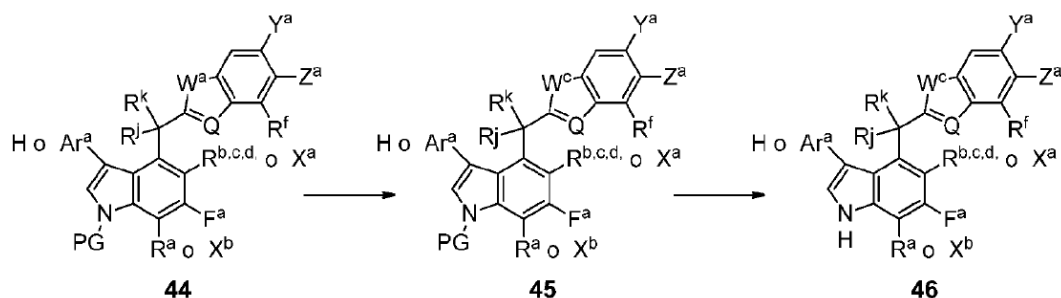
Esquema 13



La separación del grupo SEM de **29** ($W^a = \text{N-SEM}$, $R^g = \text{CF}_3$) para proveer **42** se puede lograr mediante tratamiento con HCl en MeOH a 60 °C, o usando TBAF en presencia de etilendiamina en THF, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 70 °C, preferiblemente 60 °C. El tratamiento de **42** con SOCl_2 en presencia de una cantidad catalítica de DMF en CH_2Cl_2 a 60 °C, seguido por reacción con soluciones alcohólicas de aminas, tales como amoniaco 2M en EtOH o metilamina a 33% en EtOH, puede dar las aminas de tipo **43**.

Los compuestos de tipo **46**, en donde: W^a es N-SEM, O, o S (W^c es N-H, O o S); Q es N o CH, R^j es igual a H o R^g (R^g es alquilo, arilo o $-\text{CF}_3$), R^k es OH, OR^h , NH_2 , NHR^h (R^h es Me, -Ac, o -Ms); o R^i y R^k tomados juntos para dar = CH_2 o =O; o $R^i = R^k = \text{H}$: se pueden obtener mediante desprotección como se describe en el esquema 14.

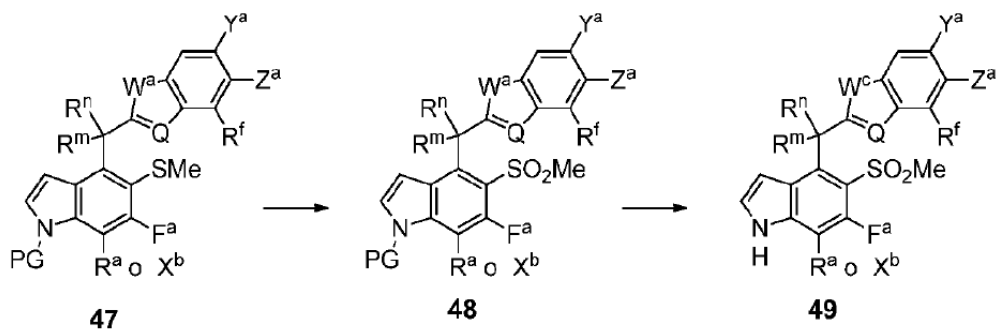
10 Esquema 14



Se muestra aquí la desprotección del compuesto **44** (cuyo procedimiento también es adecuado para la desprotección de otros compuestos de la invención, tales como **28**, **30**, **31**, **32**, **34**, **37**, **41**, **43**, descritos arriba). La separación del grupo SEM de **44** cuando $W^a = \text{N-SEM}$ se puede lograr usando una solución de ácido adecuada, preferiblemente HCl en MeOH, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 , o LiBF_4 en CH_3CN acuoso, a temperaturas entre 0 °C a 70 °C. Alternativamente, se puede usar TBAF de preferencia en presencia de etilendiamina, a temperaturas entre 50 °C a 70 °C en THF, para quitar el grupo SEM de **44**. Finalmente, la desprotección de PG (cuando $\text{PG}=\text{Ts}$) en el indol **45** en donde $W^c = \text{NH}$, O, o S, se puede lograr mediante tratamiento con KOH en presencia de amina primaria, preferiblemente isoamilamina, en disolvente alcohólico tal como EtOH, a temperaturas entre 80 °C a 100 °C, para dar **46**. Alternativamente, Cs_2CO_3 en disolventes alcohólicos tales como MeOH, a temperatura elevada, preferiblemente 60 °C, puede proveer **46** cuando $\text{PG} = \text{Boc}$. Alternativamente, se puede usar HCl en disolvente anhidro como dioxano cuando $\text{PG} = \text{Boc}$, para dar compuestos tales como **46**.

El compuesto **49**, en donde $W^c = \text{NH}$, O, o S, y especialmente cuando $W^a = \text{NSEM}$ ($W^c = \text{NH}$) y Q = N, R^m es H o Me y R^n es OH, u OMe en el esquema **6** y el esquema **7**, se puede obtener como se describe en el esquema **15**.

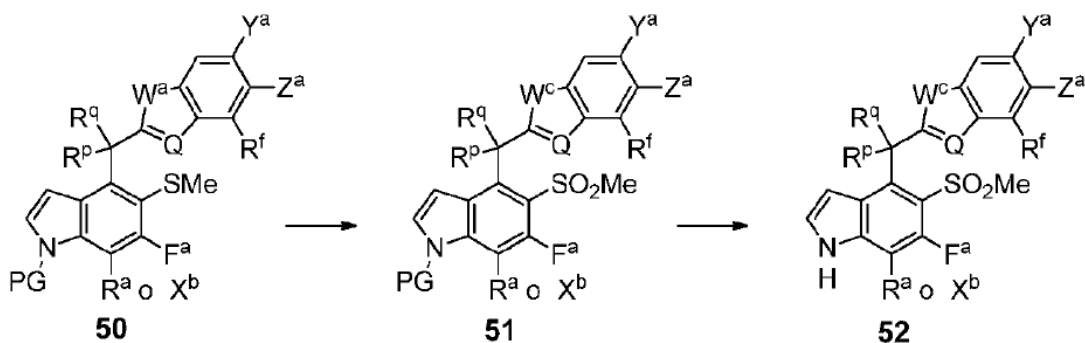
25 Esquema 15



El sulfuro **47** se puede oxidar con de molibdato de amonio tetrahidrato en presencia de peróxido de hidrógeno, para proveer la sulfona **48**. La separación del grupo SEM y luego PG de acuerdo con el esquema **14**, puede producir el compuesto de tipo **49**.

- 5 Los compuestos como **52**, en donde $W^c = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$, y especialmente cuando $W^a = \text{NSEM}$ ($W^c = \text{NH}$) y $Q = \text{N}$, R^p/R^q tomados en combinación pueden ser H y NH_2 , Me y NH_2 , CF_3 y OH, CF_3 y NH_2 , o CF_3 y NH-alquilo: se pueden obtener como se describe en el esquema **16**.

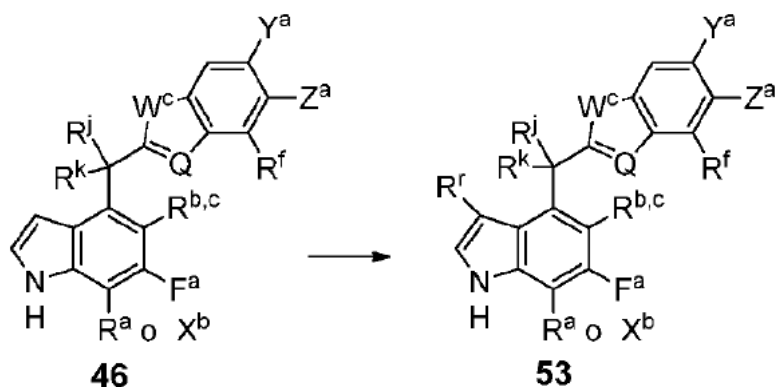
Esquema 16



- 10 El compuesto **51** se puede obtener mediante la separación del grupo SEM de **50** mediante tratamiento con HCl en MeOH a 60 °C, seguido por la oxidación del sulfuro usando molibdato de amonio tetrahidrato en presencia de peróxido de hidrógeno. La separación de PG puede dar **52** de acuerdo con el esquema **14**.

Los compuestos como **53**, en donde $W^c = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$, y especialmente cuando $W^a = \text{NSEM}$ ($W^c = \text{NH}$) y $Q = \text{N}$, R^r es halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, metilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo), se pueden preparar como se muestra en el esquema **17**.

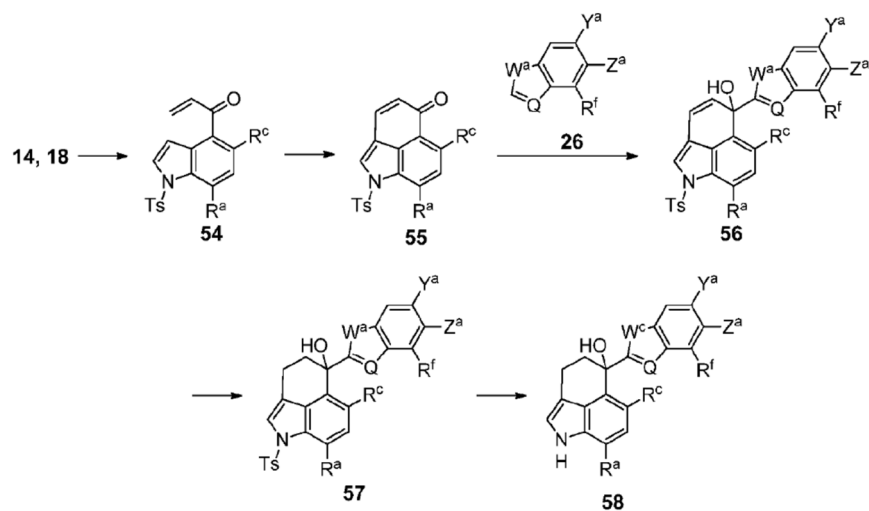
- 15 Esquema 17



- El indol **46** se puede hacer reaccionar con un electrófilo adecuado, tal como NCS, isocianato de clorosulfonilo, en un disolvente adecuado como DMF, para dar **53** (por ejemplo, $R^f = \text{Cl}, \text{CN}$). Alternativamente, **46** se puede hacer reaccionar con anhídridos y iones de cloro-iminio, seguido por reducciones con LiBH_4 en THF para dar compuestos de tipo **53**, en donde R^f es igual a alquilo o alquilo sustituido con hidroxilo.

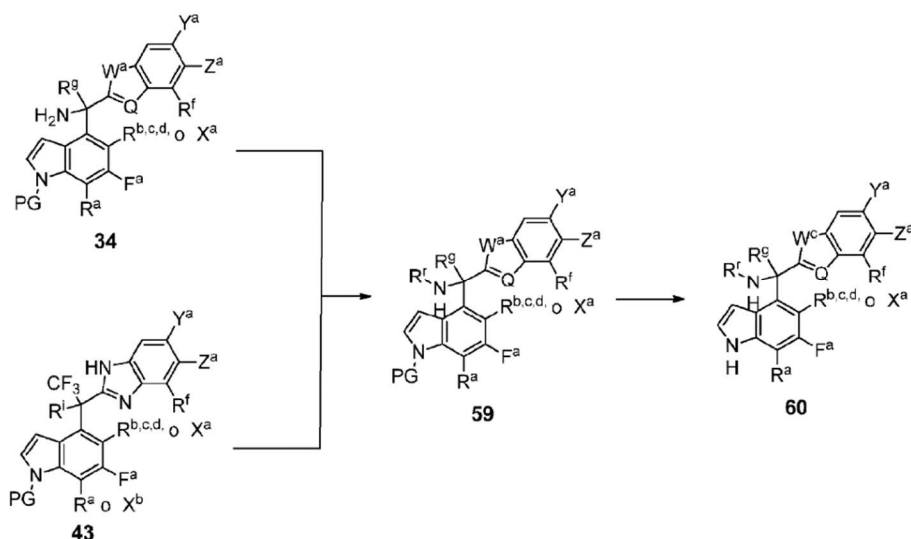
Los compuestos como **58**, especialmente cuando $W^a = \text{NSEM}$ ($W^c = \text{NH}$) y $Q = \text{N}$, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 18.

Esquema 18



- La cetona **54** se puede obtener por adición nucleofílica de bromuro de vinilmagnesio a los aldehídos de tipo **14** y **18** ($\text{PG} = \text{Ts}$), a temperaturas entre -78°C y 0°C , en un disolvente adecuado como THF, seguido por tratamiento con un oxidante tal como peryodinato de Dess-Martin, en un disolvente adecuado tal como DCM, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente. La ciclización intramolecular de **54** se puede lograr mediante tratamiento con una cantidad estequiométrica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de oxidantes como tetracloro-1,4-benzoquinona, en un disolvente adecuado como AcOH, a temperaturas elevadas, preferiblemente 100°C , para dar **55**. La adición nucleofílica de **26** (especialmente cuando $W^a = \text{N-SEM}$, $Q = \text{N}$) se puede lograr para proveer **56**, similarmente a los ejemplos del esquema 6. El compuesto **56** puede hidrogenarse en presencia de Pd/C en un disolvente adecuado como MeOH, bajo una atmósfera de H_2 , para proveer **57**. La desprotección de los grupos SEM y Ts como se muestra en el esquema 14 pueden producir **58**.
- Los compuestos como **60** en donde R^f es -alquilo, o alquilo sustituido, se pueden preparar mediante el método general descrito en el esquema 19.

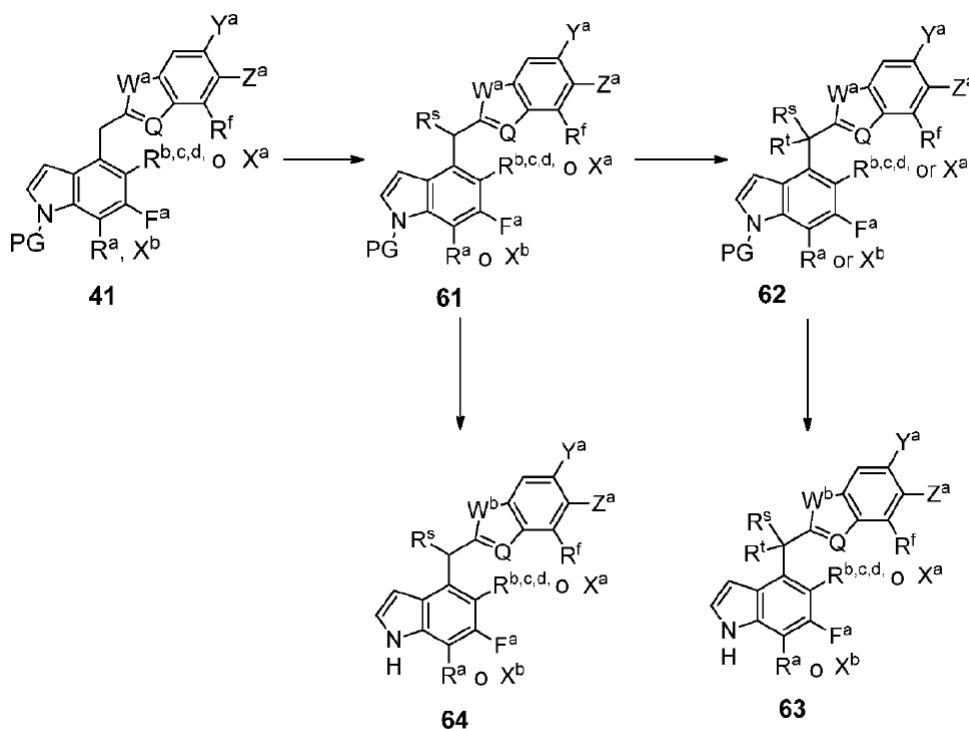
Esquema 19



El indol **34** y **43** (en donde $R^i = \text{NH}_2$), preparado como se muestra en los esquemas **10** y **13**, se puede hacer reaccionar con el aldehído adecuado (tal como glioxilato de etilo), en presencia de un agente de reducción tal como NaBH_4 o triacetoxiborohidruro de sodio, en disolventes alcohólico tales como MeOH, para dar el compuesto **59**. El indol **60** puede obtenerse después de la separación de los grupos protectores como se muestra en el esquema **14**.

Se puede acceder a los compuestos como **63** y **64**, en donde R^s y R^t pueden ser -alquilo, alquilo sustituido o carboxi, y especialmente cuando W^a es N-SEM u O (W^b es N-H u O) y Q es N, por medio del método general descrito en el esquema **20**.

Esquema 20



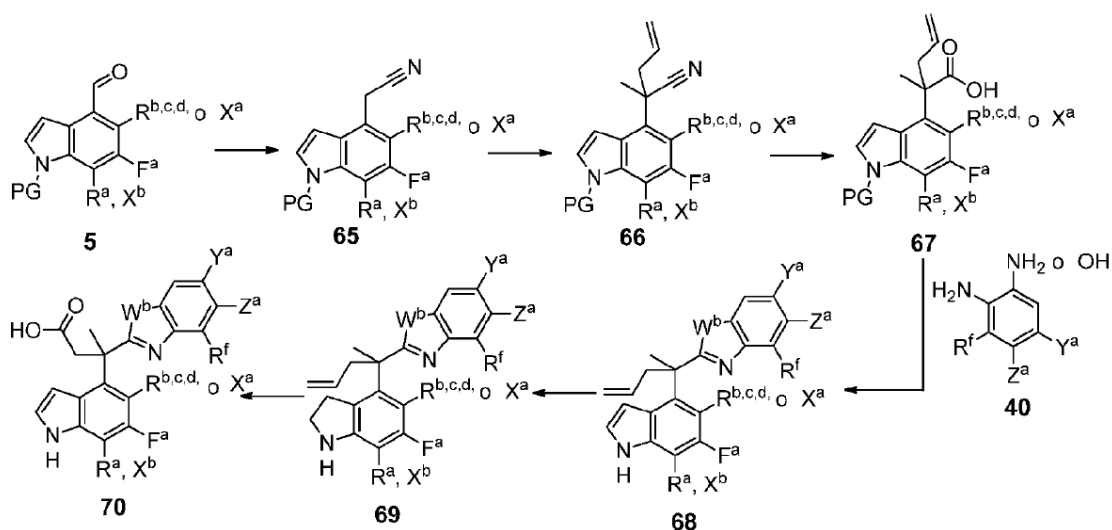
10

El indol **41** se puede desprotonar con una base adecuada tal como NaH (especialmente cuando se usa MeI como el electrófilo), LiHMDS o *ter*-butóxido de potasio (con 18-corona-6) en un disolvente adecuado, tal como THF (para

LiHMDS y *ter*-butóxido de potasio) y DMF (para NaH) y el anión se puede desactivar con los electrófilos adecuados tales como: MeI, bromoacetato de metilo, cloroformiato de etilo, acrilato de metilo, para obtener el compuesto **61**. El compuesto **61** puede modificarse más para introducir más sustituciones bencílicas (R^1) para dar el compuesto **62**, usando una estrategia de desprotonación/desactivación similar a la de **61**. Los compuestos **61** y **62** se pueden desproteger usando las secuencias presentadas en el esquema **14**. Cuando R^s y/o R^t llevan una porción de éster, esta pueden ser hidrolizada al ácido carboxílico usando bases tales como NaOH o Cs_2CO_3 en disolventes próticos como MeOH y/o agua, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a $60\text{ }^\circ\text{C}$. En otros ejemplos, cuando R^s y/o R^t llevan una porción de éster, y especialmente cuando $W^b = \text{O}$, **61** o **62** se pueden hacer reaccionar con SnCl_4 en diclorometano, a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura ambiente, para permitir la desprotección de los grupos protectores.

Se puede tener acceso a compuestos tales como **70** por medio del método general descrito en el esquema **21**.

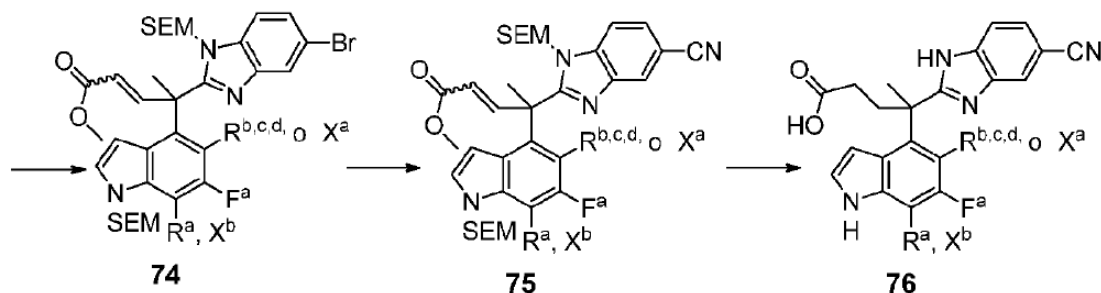
Esquema 21



El aldehído **5** se puede hacer reaccionar con TOSMIC en presencia de una base tal como *ter*-butóxido de potasio, en un disolvente como THF, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el nitrilo **65**. El nitrilo resultante **65** se puede hacer reaccionar en presencia de una base como LiHMDS en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con un electrófilo como MeI, y luego se desprotona adicionalmente con la misma base y se hace reaccionar con bromuro de alilo para dar el compuesto **66**. El nitrilo **66** se puede transformar en el ácido carboxílico **67**, primero mediante la reducción del nitrilo con un agente reductor como DIBAL-H, en disolventes apróticos como DCM, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, al aldehído, y luego su oxidación usando condiciones de oxidación estándares, tales como clorito de sodio en presencia de fosfato de sodio monobásico, y 2-metil-2-buteno en *ter*-BuOH/agua a temperatura ambiente. El ácido **67** se puede condensar con **40** usando condiciones de acoplamiento estándares (cloruro de oxalilo/DMF) seguido por ciclización mediada por ácido (tal como *p*-TsOH en dioxano a $135\text{ }^\circ\text{C}$) para dar **68**. El compuesto **68** se puede reducir a la indolina **69** usando un agente de reducción suave como cianoborohidruro de sodio en medio ácido (AcOH). Después de la reacción de la indolina **69** con un exceso de Boc_2O para proteger los NH de la indolina y el bencimidazol (cuando W^b es NH), el doble enlace de **69** se puede oxidar al aldehído usando tetróxido de osmio, peryodato de sodio y 2,6-lutidina, en una mezcla de dioxano/agua. La oxidación adicional al ácido carboxílico deseado se puede lograr usando las condiciones de oxidación estándares, tales como clorito de sodio en presencia de fosfato de sodio monobásico y 2-metil-2-buteno en *ter*-BuOH/agua, a temperatura ambiente. Sometiendo el intermediario oxidado primero a condiciones ácidas (HCl en MeOH a $50\text{ }^\circ\text{C}$) y luego básicas (LiOH en THF/MeOH/agua a temperatura ambiente; en este paso la indolina se oxida a indol) resulta el ácido carboxílico **70** completamente desprotegido.

Se puede tener acceso a compuestos como **76** mediante el método general descrito en el esquema **22**.

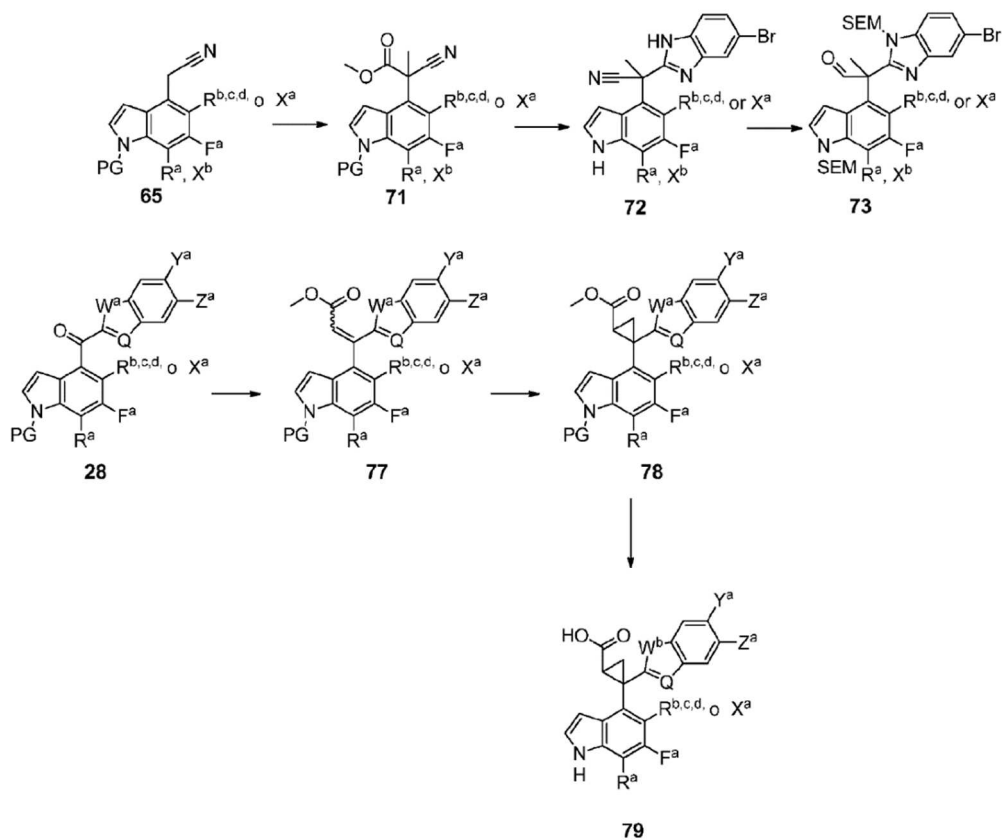
Esquema 22



El nitrilo **65** se puede hacer reaccionar con cloroformiato de metilo en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio (con 18-corona-6) en un disolvente adecuado tal como THF, a temperaturas entre -78 °C y la temperatura ambiente. El producto se puede hacer reaccionar además con yoduro de metilo en presencia de una base suave tal como carbonato de potasio en acetona, a temperatura ambiente, dando el nitrilo **71**. El éster metílico de **71** se puede hidrolizar usando condiciones básicas (KOH en EtOH) y el ácido subsecuente se puede hacer reaccionar con 4-bromobenceno-1,2-diamina en presencia de HBTU y una base adecuada, tal como DIPEA en DCM, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, seguido por ciclización mediada por ácido acético para proveer **72**. Después de la reacción de **72** con un exceso de SEMCl en presencia de NaH para proteger los NH del indol y el bencimidazol, el nitrilo puede reducirse al aldehído **73** usando DIBAL-H en DCM a -78 °C. El compuesto **73** se puede hacer reaccionar con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en tolueno a 107 °C, para producir el éster **74** que se puede hacer reaccionar con diciano-zinc en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en DMF, a 145 °C, para producir el nitrilo **75**. El borohidruro de sodio en presencia de NiCl₂ puede reducir el doble enlace conjugado con el éster metílico de **75** antes de someterse primero a condiciones ácidas (HCl en MeOH a temperaturas entre 65 y 90 °C) y después básicas (KOH en MeOH a temperatura ambiente), para producir el ácido carboxílico **76** completamente desprotegido.

Se puede tener acceso a compuestos tales como **79**, en donde W^b es NH u O, mediante el método general descrito en el esquema **23**.

Esquema 23



La cetona **28** se puede hacer reaccionar con metil(trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a 110 °C, para dar el compuesto de tipo **77**. El compuesto **77** se puede hacer reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio y una base como NaH en presencia de DMSO, a temperatura ambiente, para dar el compuesto **78**. El compuesto **78** se puede hacer reaccionar con SnCl₄ en diclorometano, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, para permitir la desprotección de los grupos Boc y SEM, mientras que el yoduro de litio en piridina puede hidrolizar la porción éster para dar el ácido carboxílico deseado del compuesto de tipo **79**.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en donde se usa como material inicial un producto intermediario obtenible en cualquier etapa de los mismos y los pasos restantes se llevan a cabo, o en donde los materiales iniciales se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

Los compuestos e intermediarios de la invención, también se pueden interconvertir de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parental y administración oftálmica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elaboradas en forma sólida (que incluyen, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cada una de las cuales puede ser adecuada para administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como coadyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo en conjunto con:

a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o magnesio, y/o polietilenglicol; también para las tabletas:

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea:

5 d) desintegradores, por ejemplo, almidón, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden ser ya sea recubiertas con una película o entéricamente, de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

10 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en forma de tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables ino-
15 cuos que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y agentes desintegradores, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser o no recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el sistema gastrointestinal, y de ese modo proveer una acción prolongada por un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material retardador de tiempo como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o
20 aceite de oliva.

Algunas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente partiendo de emulsiones o suspensiones oleosas. Las composiciones mencionadas pueden ser esterilizadas y/o contener coadyuvantes como agentes conservantes, estabilizadores, humidificadores o emulsionantes, promotores de solución, sales para la estabilización de la presión osmótica y/o reguladores.
30 Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75% o aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva del compuesto de la invención con un vehículo apropiado. Los vehículos convenientes para la aplicación transdérmica incluyen disolventes aceptables farmacológicamente absorbibles para ayudar a pasar a través de la piel del hospedero. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el componente opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para liberar el componente a la piel del hospedero a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado, y eso significa asegurar el dispositivo a la piel.
35

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones atomizables, por ejemplo, para liberación por aerosol, o similares. Dichos sistemas de liberación tópica deben, en particular, ser apropiados para la aplicación oftálmica, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo, para uso profiláctico-terapéutico en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad y otros trastornos oftálmicos. Estos pueden contener solubilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.
40
45

Como se usa aquí, una aplicación tópica puede también comprender una inhalación o una aplicación intranasal. Pueden ser liberadas convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco, o en una presentación de spray de aerosol desde un contenedor presurizado, una bomba, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.
50

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un componente de esta invención comprenden: polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalables. El ingrediente activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con algún conservador, regulador o propulsor que puedan ser deseables.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes como: grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicol, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

5 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como: lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvos de poliamida, o mezclas de esas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propulsores usuales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proveer una liberación controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los incrementadores de absorción pueden también ser usados para incrementar el flujo de los compuestos a través de la piel. La velocidad del flujo puede ser controlada ya sea suministrando una membrana controladora de velocidad o dispersando el ingrediente activo en una matriz de polímero o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para ojos, polvos, soluciones y similares también son contempladas dentro del alcance de esta invención.

15 La presente invención, además, provee composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

20 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden ser preparadas usando anhidros o ingredientes que contengan baja humedad, así como condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de tal manera que su naturaleza anhidra se conserve. Por lo tanto, las composiciones anhidras son envasadas usando materiales que se sabe previenen la exposición al agua, de modo que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envasado adecuado incluyen, sin limitación, láminas delgadas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de burbujas y paquetes de tiras.

25 La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que consisten en uno o más agentes que reducen la velocidad en la cual se descompondrá el componente de la presente invención que sirve como ingrediente activo. Dichos agentes, referidos aquí como "estabilizadores", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

30 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo: propiedades de modulación del factor B, propiedades de modulación de la ruta del complemento, y modulación de propiedades de modulación de la ruta alternativo del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* en las siguientes secciones, y por tanto, son indicados para terapia.

35 La presente invención provee métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del complemento incrementada, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En algunos aspectos, se proveen métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad incrementada del circuito de amplificación de C3 de la ruta del complemento. En algunas realizaciones se proveen métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el
40 complemento en las que la activación del complemento es inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune o por daño isquémico.

45 En una realización específica, la presente invención provee un método de tratamiento o prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (ADM), administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de los compuestos de fórmula (I) de la invención. En algunas realizaciones, los pacientes que son actualmente asintomáticos pero tienen el riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática, son adecuados para administrar un compuesto de la invención. Los métodos de tratamiento o prevención de la ADM incluyen, sin limitación, métodos de tratamiento o prevención de uno o más síntomas o aspectos de ADM seleccionados de la formación drusen ocular, inflamación del ojo o de tejidos del ojo, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de la visión (que incluye pérdida de la agudeza visual o pérdida del campo visual),
50 neovascularización (que incluye CNV), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptor, degeneración de RPE, degeneración retinal, degeneración coriorretinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch y/o pérdida de la función de RPE.

El compuesto de fórmula (I) de la invención puede usarse, entre otras cosas, para prevenir el inicio de la AMD, para

prevenir el avance de la AMD temprana a formas avanzadas de la AMD, que incluyen AMD neovascular o atrofia geográfica, para retrasar y/o prevenir el avance de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular por AMD u otras afecciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma postquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión por AMD y para mejorar la pérdida de visión causada por una AMD preexistente temprana o avanzada. También se puede usar en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con AMD neovascular o para la prevención de la AMD neovascular. La presente invención provee, además, métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva del compuesto de la invención, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular en el adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigón, oftalmía simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria y oclusión de la vena retinal.

En algunas realizaciones, la presente invención provee métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de los compuestos de la invención. Ejemplos de enfermedades o trastornos conocidos relacionados con el complemento incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barre, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones en la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neuronal. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedad pulmonar y trastornos tales como, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo (por ejemplo, sílice, polvo de carbón, berilio y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades orgánicas por polvo, lesión química (debida a gases y sustancias químicas irritantes, por ejemplo cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, uveítis (que incluye enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome de antifosfolípido.

En una realización específica, la presente invención provee métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde dicha enfermedad o trastorno es: asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barranquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (que incluye glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedad de depósito denso, enfermedades de ampollas cutáneas (que incluyen penfigoide ampoloso, pénfigo y epidermólisis ampolosa), penfigoide cicatrizal ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención provee métodos de tratamiento de la glomerulonefritis, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, sin limitación, proteinuria; tasa de filtración glomerular reducida (GFR), cambios electrolíticos en el suero, incluyendo azotemia (uremia, niveles excesivos de nitrógeno de urea en la sangre -BUN) y retención de sal, lo cual conduce a retención de agua, resultando en hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo restos de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia y lipiduria. En una realización específica, la presente invención provee métodos de tratamiento de hemoglobinuria paroxismal nocturna (PNH), administrando a un sujeto en la necesidad de los mismos, una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención, con o sin administración concomitante de un inhibidor del C5 del complemento o inhibidor de C5 convertasa, tal como Soliris.

En una realización específica, la presente invención provee métodos de reducción de la disfunción de los sistemas inmune y/o hemostático asociada con la circulación extracorpórea administrando a un sujeto en necesidad de los mismos una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y regresarla a un vaso sanguíneo del paciente, el conducto tiene una superficie luminal que comprende un material capaz de causar, por lo menos una de: activación del complemento, activación plaquetaria, activación de leucocitos, o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, sin limitación, todas las formas de ECC, así como procedimientos que involucran la

introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o ajeno en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, estos procedimientos incluyen, sin limitación, procedimientos de trasplante que incluyen trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón, así como como procedimientos de trasplante de células de isleta.

5 En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para ser usados en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo de ácido graso, que incluyen obesidad y otros trastornos metabólicos.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser usados en ampollas de sangre, kits de diagnóstico y otros equipos usados en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en tales kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la ruta del complemento asociada con el muestreo de sangre.

10 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosificaciones unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg; o aproximadamente 1-500 mg, o aproximadamente 1-250 mg, o aproximadamente 1-150 mg, o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad tratada o la severidad de la misma. Un médico, clínico o veterinario con la experiencia normal podrá fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada ingrediente activo necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

15 Las propiedades de las dosificaciones antes mencionadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos; u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados, ya sea *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas; e *in vivo*, ya sea vía enteral, parental, convenientemente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en una solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar a concentraciones entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

20 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

El compuesto de la presente invención puede ser administrado simultáneamente, antes o después de otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede ser administrado por separado, por la misma o por otra vía de administración, o en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

30 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso en terapia simultánea, separada o secuencial. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos en forma separada, como por ejemplo, en forma de un kit.

35 En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió arriba.

40 En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, una botella dividida o un paquete de lámina delgada dividida. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, usado típicamente en el envasado de tabletas, cápsulas y similares.

45 El kit de la invención se puede usar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para su administración.

50 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos fabricantes o fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser asociado en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) brevemente antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro

agente terapéutico.

5 Por consiguiente, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

10 La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, y/o el factor B, en donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

15 La invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en el transcurso de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en el transcurso de 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas conocidas que tienen un efecto beneficioso sobre el desprendimiento de retina y/o tejido retinal dañado, que incluyen moléculas capaces de reparación de tejido y regeneración y/o inhibición de inflamación. Los ejemplos de cofactores útiles incluyen inhibidores del complemento (tales como inhibidores del factor D, receptor C5a y anticuerpo o Fabs contra C5, C3, properidina, factor H, y similares), agentes anti-VEGF (tales como un anticuerpo o FAB contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), acoxina (una muteína de CNTF), factor inhibitorio de leucemia (LIF), neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento de nervio (NGF), factor de crecimiento similar a insulina II, prostaglandina E2, factor de supervivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen cofactores que alivian los síntomas, que incluyen antisépticos, antibióticos, agentes antivirales y antimicóticos y analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes conocidos que son capaces de modular la actividad de los componentes del complemento.

25 Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones de la actividad de la ruta del complemento más que la esperada para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención provee una terapia de combinación para prevenir y/o tratar AMD u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento como se describe arriba, con un compuesto de la invención y un anti-angiogénico, tal como un agente anti-VEGF (que incluye Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (tal como verteporfin).

30 En algunas realizaciones, la presente invención provee una terapia de combinación para prevenir y/o tratar una enfermedad autoinmune como se describe arriba, con un compuesto de la invención y un agente modulador de células B o células T (por ejemplo, ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos de la misma, y similares). En particular, para la terapia de esclerosis múltiples puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente de MS seleccionado de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex, y similares.

35 En una realización, la invención provee un método de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). Además, la invención provee métodos de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, modulando la actividad del factor B, en donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

40 En una realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o cualquier subfórmula de la misma, para usarse como un medicamento.

45 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o

cualquier subfórmula de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto, mediada por activación del complemento. En particular, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o cualquier subfórmula de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento.

5 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), (Ia), o una subfórmula de las mismas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizada por la activación del sistema de complemento en un sujeto. Más particularmente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por sobreactivación de la ruta alternativa del complemento en un sujeto.

10 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizada por la activación del sistema del complemento en un sujeto. Más particularmente, la invención provee los usos de los compuestos aquí provistos en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por sobreactivación de la ruta alternativa del complemento o el circuito de amplificación de C3 de la ruta alternativa. En algunas realizaciones, el uso es en el
15 tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedades retinales (tales como degeneración macular relacionada con la edad).

La presente invención provee el uso de los compuestos de la invención para tratar una enfermedad o trastorno asociado con un incremento de la actividad del complemento, administrándole a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de los compuestos de fórmula (I) de la invención. En algunos aspectos se proveen usos para el
20 tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la actividad del circuito de amplificación de C3 de la ruta del complemento. En algunas realizaciones, se proveen usos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento en los que la activación del complemento es inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por daño isquémico.

En una realización específica, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención para tratar o
25 prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En algunas realizaciones, los pacientes que actualmente son asintomáticos pero están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con degeneración macular sintomática son adecuados para la administración de un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o prevención de ADM incluye, sin limitación, usos en el tratamiento o prevención de uno o más síntomas o aspectos de ADM seleccionados de formación de drusen ocular, inflamación del ojo o tejido ocular, pérdida de células
30 fotorreceptoras, pérdida de visión (que incluye pérdida de agudeza visual o campo visual), neovascularización (que incluye CNV), desprendimiento de retina, degeneración del fotorreceptor, degeneración de RPE, degeneración retinal, degeneración coriorretinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función de RPE.

El compuesto de fórmula (I) de la invención puede usarse, entre otras cosas, para prevenir el inicio de la AMD, para
35 prevenir el avance de la AMD temprana a formas avanzadas de la AMD, que incluyen AMD neovascular o atrofia geográfica, para retrasar y/o prevenir el avance de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular por AMD u otras afecciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma postquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión por AMD y para mejorar la pérdida de visión causada por una AMD preexistente temprana o avanzada. También se puede usar en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de
40 pacientes con AMD neovascular o para la prevención de la AMD neovascular. La presente invención provee, además, métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva del compuesto de la invención, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular en el adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica,
45 inflamación postoperatoria y oclusión de la vena retinal.

En algunas realizaciones, la presente invención provee usos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento. Ejemplos de enfermedades o trastornos conocidos relacionados con el complemento incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barre, lesión traumática del
50 cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones en la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de
55 reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neuronal. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedad pulmonar y trastornos tales como, disnea, hemoptisis, ARDS, asma,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo (por ejemplo, sílice, polvo de carbón, berilio y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades orgánicas por polvo, lesión química (debida a gases y sustancias químicas irritantes, por ejemplo cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, uveítis (que incluye enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome de antifosfolípido.

En una realización específica, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, en donde dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barranquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (que incluye glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades de ampollas cutáneas (que incluyen penfigoide ampoloso, pénfigo y epidermolísis ampolosa), penfigoide cicatrizal ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de la glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, sin limitación, proteinuria; tasa de filtración glomerular reducida (GFR), cambios electrolíticos en el suero, incluyendo azotemia (uremia, niveles excesivos de nitrógeno de urea en la sangre -BUN) y retención de sal, lo cual conduce a retención de agua, resultando en hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo restos de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia y lipiduria. En una realización específica, la presente invención provee métodos de tratamiento de hemoglobinuria paroxismal nocturna (PNH), administrando a un sujeto en la necesidad de los mismos, una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención, con o sin administración concomitante de un inhibidor del C5 del complemento o inhibidor de C5 convertasa, tal como Soliris.

En una realización específica, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención para reducir la disfunción del sistema inmune y/o hemostático, asociada con circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y regresarla a un vaso sanguíneo del paciente, el conducto tiene una superficie luminal que comprende un material capaz de causar, por lo menos una de: activación del complemento, activación plaquetaria, activación de leucocitos, o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, sin limitación, todas las formas de ECC, así como procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o ajeno en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, estos procedimientos incluyen, sin limitación, procedimientos de trasplante que incluyen trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón, así como como procedimientos de trasplante de células de isleta.

En una realización de la presente invención, se tiene (\pm)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de perfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, perfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene ácido (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de perfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, perfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene ácido (\pm)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de perfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en

derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (+) y (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

Otra realización de la presente invención es (\pm)-2-(1-amino-1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en

derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En otra realización de la presente invención, se tiene (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en un sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis de perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barré, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis ANCA, crioglobulinemia, enfermedad de depósito denso, glomerulonefritis y obesidad. En algunas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención y no se consideran limitativos de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales iniciales, se confirma mediante los métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características de espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son convencionales de la técnica.

Todos los materiales iniciales, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados en la síntesis de los compuestos de la presente invención, están disponibles comercialmente o bien se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4ª edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

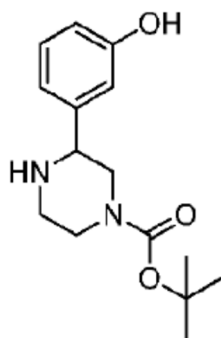
Se pueden usar las siguientes pruebas *in vitro*, entra otras.

Ejemplo biológico 1: Ensayo de ELISA del factor B del complemento humano

5 El complejo CVF-Bb se preparó del factor de veneno de cobra purificado (1 μ M), el factor B del complemento recombinante humano (expresado en las células de *Drosophila* y purificado usando los métodos estándares) y el factor D del complemento humano (expresado en *E. coli*, replegado y purificado usando los métodos estándares). El complejo CVF-Bb en una concentración de 3 nM se incubó con compuesto de prueba en varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS, pH 7.4, que contenía 10 mM de MgCl₂ y 0.05% (p/v) CHAPS. El
10 substrato C3 de complemento humano purificado de plasma se añadió a una concentración final de 1 μ M. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción de enzima se detuvo por adición de un coctel concentrado de pan-inhibidores de proteasa. El producto de reacción, C3a, se cuantificó por medio de un ensayo de inmunoabsorbente enlazado a enzima. Los valores de CI₅₀ se calcularon del porcentaje de inhibición de la actividad de CVF-Bv como una función de la concentración del compuesto de prueba.

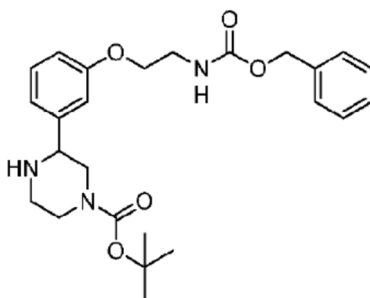
Ejemplo biológico 2: Ensayo de TR-FRET del factor B del complemento humano

Ejemplo biológico 2.1. (+) o (-)-3-(3-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



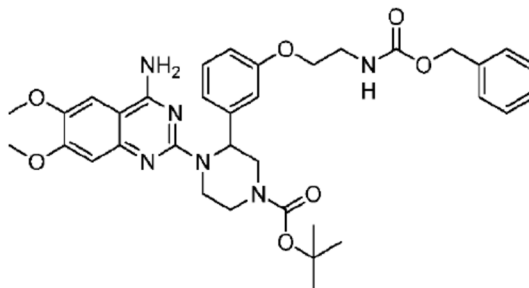
15 La resolución de los enantiómeros de (\pm)-3-(3-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (CAS# 889956-76-7) se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK AD con heptano/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 dietilamina para producir (+) o (-)-3-(3-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (t_r = 9.7 min), y (-) o (+)-3-(3-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (t_r = 15.7 min).

20 Ejemplo biológico 2.2. (+) o (-)-3-(3-(2-(((Benciloxi)carbonil)amino)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



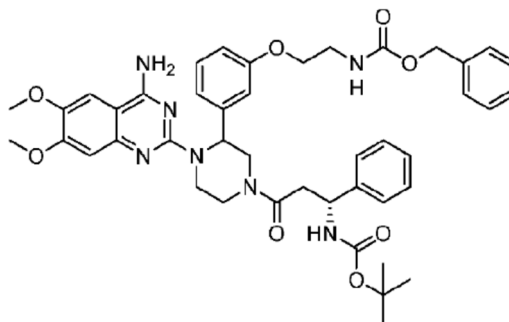
25 Se disolvió (+) o (-)-3-(3-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (t_r = 9.7 min) (Ejemplo biológico 2.1) (300 mg, 1.078 mmol) y 2-hidroxietilcarbomato de bencilo (210 mg, 1.078 mmol) en THF (10 ml). Se le agregó tributilfosfina (0.404 ml, 1.617 mmol) y, después de enfriar a 0 °C, se le agregó gota a gota DEAD al 40% en tolueno (0.640 ml, 1.617 mmol). La reacción se agitó por 2h a 0 °C, luego durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (TFA 0.1%)) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 455.2 (M+H).

Ejemplo biológico 2.3. (+) o (-)-4-(4-Amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-fenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



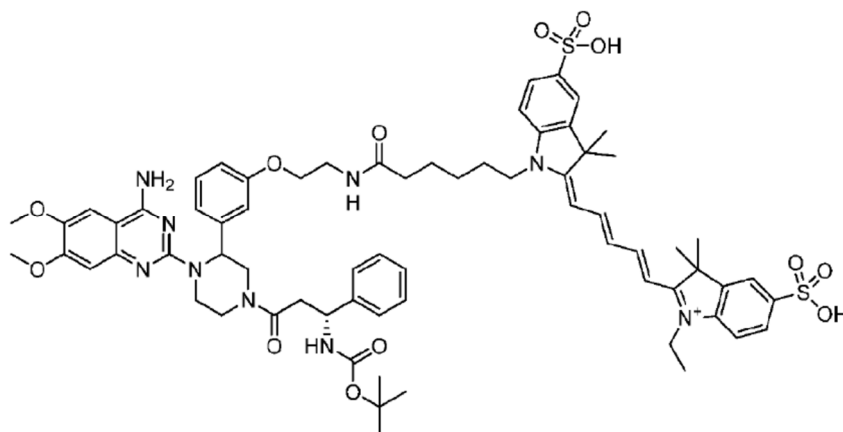
5 Una solución de 2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (CAS# 23680-84-4) (105 mg, 0.439 mmol) y (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (100 mg, 0.220 mmol) en alcohol isoamílico (5 ml) se agitó por 16 h a 135 °C. Después de evaporación, el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (TFA 0.1%)) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 659.2 (M+H).

10 **Ejemplo biológico 2.4. (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-Amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-fenil)piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de *ter*-butilo**



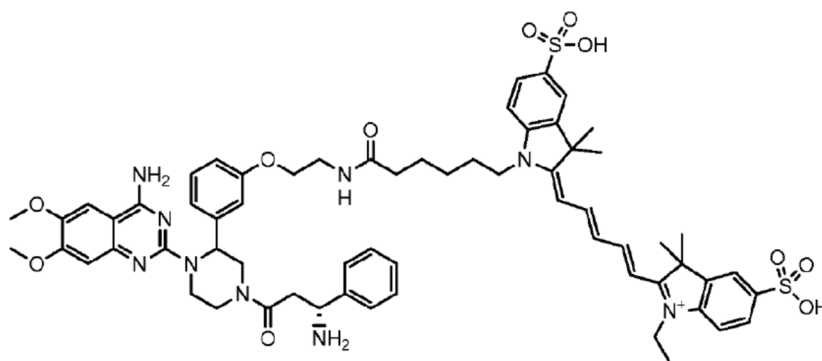
15 El (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (60 mg, 0.078 mmol) se disolvió en HCl 4N en dioxano (5 ml) y se agitó por 1 h a t.a. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo crudo se disolvió en DMF (3 ml) y se le agregó ácido (*R*)-3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (21.0 mg, 0.079 mmol), DIPEA (0.041 ml, 0.238 mmol) y HATU (60.2 mg, 0.158 mmol). La solución se agitó por 16 h a t.a. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire™ Prep C18 OBD, CH₃CN/H₂O (TFA 0.1%)) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 806.2 (M+H).

20 **Ejemplo biológico 2.5. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-ilo**



El (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de *ter*-butilo (17 mg, 0.021 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml), y se le agregó Pd/C (2.24 mg, 2.109 μ mol). La reacción se agitó bajo H₂ por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 ml), y se le agregó 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3*H*-indol-1-ilo-5-sulfonato (Cy-5, CAS# 146368-14-1) (13.32 mg, 0.020 mmol), DIPEA (0.018 ml, 0.101 mmol) y HATU (15.40 mg, 0.040 mmol). La solución se agitó por 16 h a t.a. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (TFA 0.1%)) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 656.1 (M/2).

Ejemplo biológico 2.6. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-(((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenilpropanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-ilo



El (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-(((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-ilo (4 mg, 3.05 μ mol) se disolvió en HCl 4N en dioxano (3 ml) y se agitó por 1 h a t.a. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire™ C18 OBD, CH₃CN/H₂O (TFA 0.1%)) para producir el compuesto del título. Las fracciones se combinaron y el producto se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH₃CN y se le agregó solución acuosa de HCl 1M (3 ml, 3.00 mmol). Después, la mezcla se evaporó para producir el compuesto del título como la sal de HCl. ¹H RMN (sal HCl, 400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (M/2); Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1.8 μ m 2.1x50mm a 50 °C, eluente A: agua + 0.05 % HCOOH + 3.75 mM acetato de amonio, B: CH₃CN + 0.04 % HCOOH, Gradiente: 5 a 98 % de B en 1.4 min, flujo: 1.0 ml/min; tiempo de retención: 0.64 min.

Ejemplo biológico 2.7.

5 El factor B humano recombinante (expresado en células de *Drosophila* y purificado usando los métodos estándares) marcado con biotina (10 nM), estreptavidina marcada con europio (5 nM) y (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenilpropanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (Ejemplo biológico 2.6, 240 nM de actividad contra el factor B, probada usando el ensayo del Ejemplo biológico 1) (75 nM) se incubaron con el compuesto de prueba a varias concentraciones hasta 2 horas a temperatura ambiente en 20mM Tris/HCl, pH 7.4, 0.005% (v/v) Tween20.

10 La disminución regulada por el tiempo de la intensidad de fluorescencia relacionada con la competencia entre los ligandos del factor B marcado y no marcado se registró a 620 nm y 665 nm, 70 μ s después de excitación a 337 nm, usando un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores de CI_{50} se calcularon del porcentaje de inhibición del desplazamiento del factor del complemento B-(+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenilpropanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (Ejemplo biológico 2.6, 240 nM de actividad contra el factor B, probada usando el ensayo del Ejemplo biológico 1) en función de la concentración del compuesto de prueba.

15 Los siguientes ejemplos, aunque representan realizaciones preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas

	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
20	ap	aparente
	ac.	en solución acuosa
	atm	atmósfera
	Boc	<i>ter</i> -butil carboxi
	br.	amplio
25	BuOH	butanol
	calc.	calculado
	CHAPS	3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato
	CVF	Factor de veneno de cobra
30	Cy5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> ,5 <i>E</i>)-5-(1-(6-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3 <i>H</i> -indol-1-io-5-sulfonato
	d	doblete
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undequeno
	dd	doblete de dobletes
	DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
35	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina

	DMAP	4,4-dimetilaminopiridina
	DME	1,4-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	Peryodinano de Dess-Martin	Reactivo de Dess-Martin; 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona
5	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ESI	ionización de electroaspersión
	EtOAc, AcOEt	acetato de etilo
	Et	etilo
	EtOH	etanol
10	FCC	cromatografía en columna de vaporización instantánea
	g	gramos
	h	horas
	HATU	2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio hexafluorofosfato metanaminio
	HC	condición de HPLC
15	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	IPA	2-propanol
	IR	espectroscopía infrarroja
	L	litros
20	LDA	diisopropilamida de litio
	TMP	2,2',6,6'-tetrametilpiperidina, 2,2',6,6'-tetrametilpiperidilo
	M	molar
	MHz	mega Hertz
	m	multiplete
25	Me	metilo
	Mel	yodometano
	MeOH	metanol
	mg	miligramos
	mm	milímetros
30	min	minutos
	mL	mililitros

	mmol	milimoles
	p.f.	punto de fusión
	MS	espectrometría de masa
	Ms ₂ O	anhídrido de metanosulfonilo
5	m/z	relación de masa a carga
	N	normal
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PBS	solución salina reguladora de fosfato
	Pd/C	paladio sobre carbono
10	Ph	fenilo
	ppm	partes por millón
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
	rac	racémico
	RP-	fase inversa
15	t.a.	temperatura ambiente
	t _r	tiempo de retención
	s	singlete
	sat.	en solución saturada
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
20	SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
	t	triplete
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBSCI	cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsililo
	TEA, Et ₃ N	triethylamina
25	<i>ter</i> -	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triethylsililo
	TOSMIC	isocianuro de toluenosulfonilmetilo
30	TMS	trimetilsililo
	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo

TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
v/v	volumen por volumen
p/v	peso por volumen
p/p	peso por peso

5 Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención y no se han de considerar limitaciones sobre la misma. A menos que se indique de otra manera, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos más adelante se pueden preparar en *situ* y/o se pueden aislar. Todas las formas tautoméricas de los ejemplos descritos más adelante se deben considerar reveladas. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, de preferencia entre 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales iniciales se confirma por medio de los métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

15 Todos los materiales iniciales, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención, están disponibles comercialmente o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la técnica (Houben-Weyl, 4ª edición, 1952, "Methods de Organic Synthesis", Thieme, volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la materia como se muestra en los ejemplos siguientes.

20 Todas las reacciones se efectúan bajo nitrógeno o argón, a menos que se indique de otra manera. Las rotaciones ópticas se midieron en MeOH.

La RMN de protones (¹H RMN) se realiza en disolvente deuterado. En algunos compuestos divulgados en la presente, uno o más desplazamientos de ¹H se traslapan con señales del disolvente protónico residual; estas señales no se reportan en la parte experimental provista más abajo.

25 Cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo, las masas múltiples del ion progenitor se reportan para datos de espectroscopía de masa. El bromo existe en una relación molar de aproximadamente 1:1 de ⁷⁹Br : ⁸¹Br. De esta manera, un compuesto con un solo átomo de bromo exhibirá dos iones de masa progenitora que tienen una diferencia de 2 uma.

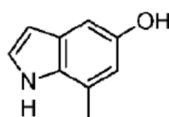
Los siguientes métodos de preparación se usaron para RP-HPLC.

HC-A:

- 30 - Fase estacionaria: Waters SunFire™ Prep C18 OBD™ 5µm, 30x100 mm
- Fase móvil: gradiente, agua con TFA 0.1% / acetonitrilo HC-B:
- Fase estacionaria: Gemini® NX 5µ C18 110A 100x30 mm
- Fase móvil: gradiente, agua con 0.1% (28% hidróxido de amonio) / acetonitrilo

Ejemplo 1.

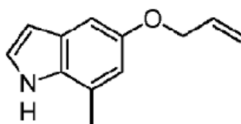
35 Ejemplo 1-A. 7-Metil-1*H*-indol-5-ol



40 A una solución acuosa 0.1 M de fosfato de sodio a pH=7 (1 L) a temperatura ambiente se le agregó nitrosodisulfonato de potasio (46.1 g, 172 mmol). Se disolvió 7-metilindolina (CAS #: 65673-86-1) (10.4 g, 78 mmol) en 100 mL de acetona y se agregó a la reacción en una porción, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo. Las capas

orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre sílice y luego se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (acetato de etilo 0-50% en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 148.08 (M+H).

Ejemplo 1-B. 5-(Aliloxi)-7-metil-1H-indol

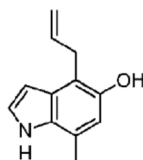


5

Se disolvió 7-metil-1H-indol-5-ol (5.2 g, 35.3 mmol) en tolueno (221 mL) y se le agregó prop-2-en-1-ol (2.42 mL, 35.3 mmol), seguido por cianometiltributilfosforano (21.32 g, 88 mmol). La reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (0:100% EtOAc:heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 188.15 (M+H).

10

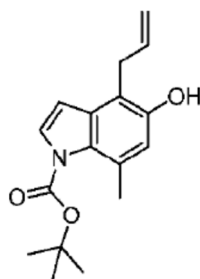
Ejemplo 1-C. 4-Alil-7-metil-1H-indol-5-ol



Se calentó 5-(aliloxi)-7-metil-1H-indol (2.02 g, 8.43 mmol) puro a 230 °C por 6 min. La reacción se enfrió entonces en un baño de hielo. Después, la reacción se disolvió en metanol y se absorbió sobre sílice y luego se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (100% cloruro de metileno) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 188.11 (M+H).

15

Ejemplo 1-D. 4-alil-5-hidroxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

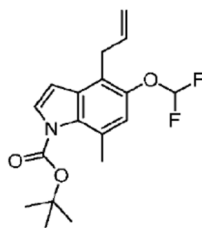


A una solución de 4-alil-7-metil-1H-indol-5-ol (4.03 g, 21.52 mmol) en acetonitrilo (26.9 mL) se le agregó Boc₂O (15 mL, 64.6 mmol) y DMAP (0.263 g, 2.15 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se concentró, luego se diluyó con MeOH (75 mL) y se le agregó K₂CO₃ (14.87 g, 108 mmol). Después de 3 horas, la reacción se neutralizó con AcOH (6 mL). Después se le agregó agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (0-50% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 288.2 (M+H).

20

25

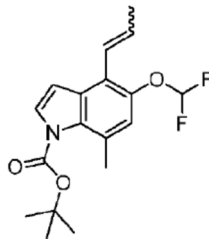
Ejemplo 1-E. 4-alil-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 El 4-alil-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (3.6 g, 12.53 mmol) se disolvió en acetonitrilo (62.6 mL) y agua (62.6 mL), después se le agregó KOH (14.06 g, 251 mmol) y la solución se agitó hasta que todo el KOH estuviera en solución. La solución resultante se enfrió entonces a -78 °C (la solución se congeló) y se le agregó bromodifluorometilfosfonato de dietilo (4.45 mL, 25.06 mmol). La reacción se retiró del baño de hielo seco y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se le agregó EtOAc y agua, y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.69 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.08 (t, *J*=74.7 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.76 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 5.89 (dd, *J*=16.93, 10.36 Hz, 1 H) 4.91 - 5.05 (m, 2 H) 3.57 (d, *J*=6.32 Hz, 2 H) 1.59 (s, 9 H). MS (ESI+) *m/z* 338.1 (M+H).

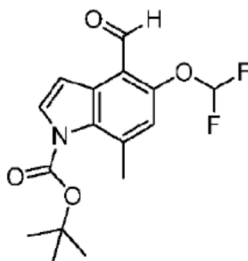
10

Ejemplo 1-F. 5-(difluorometoxi)-7-metil-4-(prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



15 A una solución de 4-alil-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (2.05 g, 6.08 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (7.6 mL) se le agregó Pd(OAc)₂ (0.041 g, 0.182 mmol), y la reacción se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. En este punto la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 6.87 - 7.32 (m, 3 H) 6.65 (dd, *J*=16.17, 1.77 Hz, 1 H) 6.26 - 6.43 (m, 1 H) 1.94 (dd, *J*=6.69, 1.64 Hz, 3 H) 1.60 (s, 9 H).

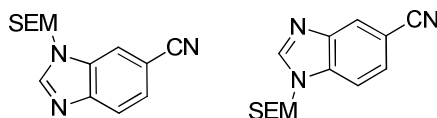
20 **Ejemplo 1-G. 5-(difluorometoxi)-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



25 A una solución de 5-(difluorometoxi)-7-metil-4-(prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.83 g, 5.42 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (13.56 mL) a 0 °C, se le agregó 2,6-lutidina (1.26 mL, 10.85 mmol), OsO₄ (1.36 mL, 0.108 mmol) (2.5% en *t*-BuOH) y NaIO₄ (4.64 g, 21.70 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl sat. y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

10.45 (s, 1 H) 7.93 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.34 (t, $J=73.6$ Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 1.61 (s, 9 H). MS (ESI+) m/z 326.2 (M+H).

Ejemplo 2 (Intermediario 1). 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5

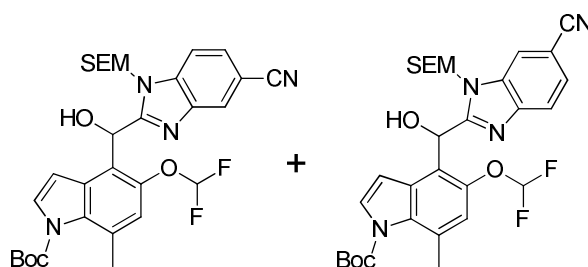
A una solución de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (CAS#: 6287-83-8) (1 g, 3.81 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 610 mg, 15.3 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y entonces se enfrió a 0 °C. Después se le agregó SEMCl (0.75 mL, 4.2 mmol) a 0 °C y entonces la mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 h. La reacción se apagó con MeOH a 0 °C y luego se diluyó con Et₂O. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (10-20% EtOAc en DCM) para producir los compuestos del título como una mezcla, que se usó como tal. MS (ESI+) m/z 274.3 (M+H).

10

Ejemplo 3

Ejemplo 3-A. (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

15

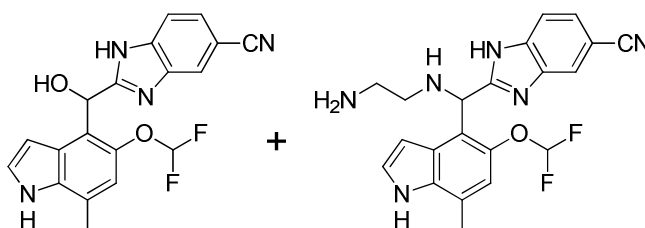


20

A una solución de una mezcla de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (2.25 g, 8.24 mmol) en THF (34.0 mL), se le agregó LDA (2.0M en heptano/THF/etilbenceno, 3.71 mL, 7.41 mmol) a -78 °C. Después de agitar la mezcla de reacción por 30 min, se le agregó una solución de 5-(difluorometoxi)-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.34 g, 4.12 mmol) en THF (8 mL). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (12 mL), NH₄Cl ac. sat. (60 mL), salmuera (60 mL) y EtOAc (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-60% EtOAc en heptano) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 599.5 (M+H).

25

Ejemplo 3-B. a) (±)-2-((5-(Difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(((2-aminoetil)amino)(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



30

A una solución de una mezcla de 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)-metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (600 mg, 1 mmol) en THF (10.0 mL), se le agregó etilendiamina (0.67 mL, 10 mmol) seguida por TBAF (1M en THF, 10.0 mL, 10 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 55 °C. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se apagó con NH₄Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano, después 0-30% (10% NH₄OH en MeOH-DCM) para proveer dos productos en el siguiente orden.

(±)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.05 (br. s., 1 H) 11.17 (br. s., 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 7.27 (t, *J*=2.40 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=78.06, 73.77 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.59 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 6.51 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 6.37 - 6.47 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₄F₂N₄O₂ (M+H)⁺ 369.1158, encontrado 369.1169.

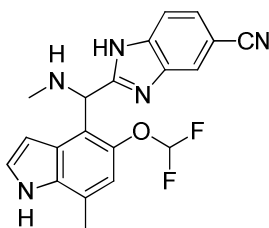
(±)-2-(((2-aminoetil)amino)(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.19 (br. s., 1 H) 7.84 - 8.02 (m, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.06 (t, *J*=75.5 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.50 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 2.53 - 2.73 (m, 4 H) 2.46 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀F₂N₆O (M+H)⁺ 411.174, encontrado 411.1755.

b) (+) y (-)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® IC con 30% IPA y 0.2% DEA en heptano, para producir (-)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.87 min) y (+)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 11.76 min).

Ejemplo 4

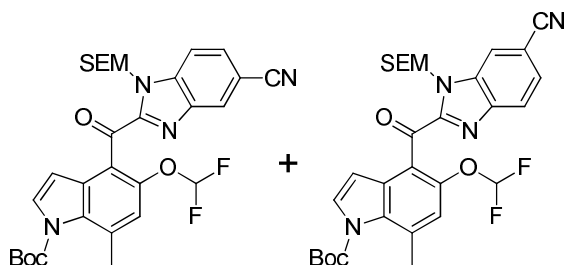
(±)-2-((5-(Difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)-metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)-metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (20 mg, 0.033 mmol) y metilamina (2.0M en THF, 0.17 mL, 0.33 mmol) en THF (0.33 mL), a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (1M en THF, 0.33 mL, 0.33 mmol) y la mezcla se agitó a 55 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con NH₄Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.22 (br. s., 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 7.60 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.49 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.29 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.06 (t, *J*=75.5 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.49 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 5.55 (s, 1 H) 2.46 (d, *J*=0.76 Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₇F₂N₅O (M+H)⁺ 382.1474, encontrado 382.1489.

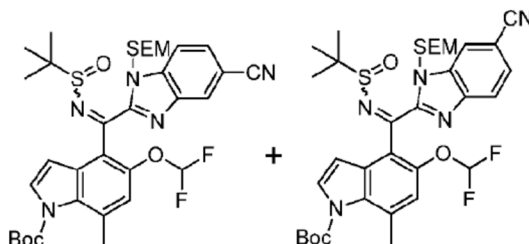
Ejemplo 5

Ejemplo 5-A. 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



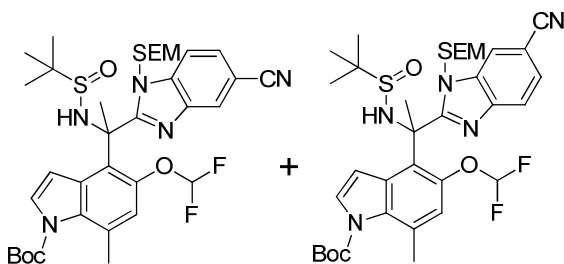
5 A una solución de una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 3-A) (700 mg, 1.169 mmol) en DCM (16.7 mL), se le agregó dióxido de manganeso (1016 mg, 11.69 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se le agregó más dióxido de manganeso (508 mg). Después de 2 horas más, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con DCM, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 597.5 (M+H).

10 **Ejemplo 5-B.** (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



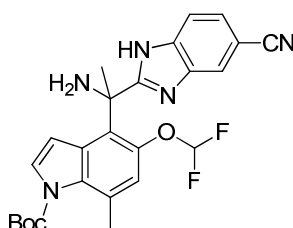
15 Una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.41 g, 0.69 mmol), (±)-2-metilpropanosulfonamida (0.092 g, 0.76 mmol) y Ti(OiPr)₄ (1.4 mL, 4.81 mmol) se agitó a 90 °C. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró y la capa orgánica del filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 700.6 (M+H).

25 **Ejemplo 5-C.** (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



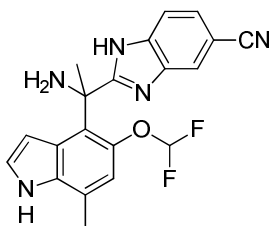
5 A una solución de una mezcla de (\pm)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (349 mg, 0.499 mmol) en THF (5 mL), se le agregó MeMgCl (3M en THF, 0.5 mL, 1.49 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 716.5 (M+H).

10 **Ejemplo 5-D. (\pm)-4-(1-amino-1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



15 A una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (306 mg, 0.427 mmol) se le agregó HCl (1.25M en MeOH, 1.7 mL, 2.137 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. La mezcla de reacción después se concentró, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat., la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 482.3 (M+H).

20 **Ejemplo 5-E. a) (\pm)-2-(1-Amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



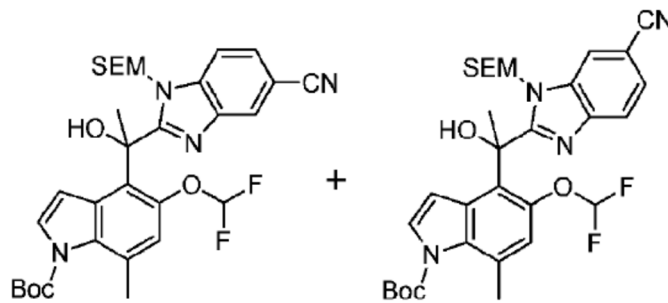
25 A una solución de 4-(1-amino-1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (77 mg, 0.160 mmol) en MeOH (1.6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó Cs₂CO₃ (261 mg, 0.8 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.19 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 7.58 (br. s., 1 H) 7.50 (dd, *J*=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 7.28 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.66 (t, *J*=75.3 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 2.45 (d, *J*=0.76 Hz, 3 H) 2.00 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₇F₂N₅O (M+H)⁺ 382.1474, encontrado 382.1486.

30 **b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**

35 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% IPA + 0.2% DEA en CO₂, para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.6 min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.3 min).

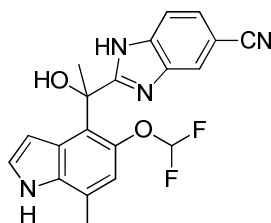
Ejemplo 6

Ejemplo 6-A. (\pm) -4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm) -4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 A una solución de una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 5-A) (0.67 g, 1.12 mmol) en THF (11.23 mL) a -78°C , se le agregó MeMgBr (1.0 M en éter butílico, 1.68 mL, 1.68 mmol) y la reacción se agitó a -78°C . Después de 10 minutos se le agregó más MeMgBr (1.0 M en éter butílico, 0.28 mL, 0.28 mmol).
 10 Después de otros 10 minutos, la reacción se apagó con NH_4Cl ac. sat. y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-70% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 613.6 (M+H).

15 **Ejemplo 6-B. a)** (\pm) -2-(1-(5-(Difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

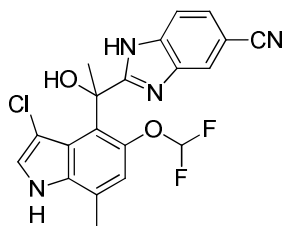


A una solución de una mezcla de (\pm) -4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm) -4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (310 mg, 0.504 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó etilendiamina (0.34 mL, 5.04 mmol) seguida por TBAF (1M en THF, 5.04 mL, 5.04 mmol), y la reacción se agitó a 60°C . Después de 2 días, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.51 (s, 1 H) 11.12 (br. s., 1 H) 8.06 (m) 7.81 (m) 7.65 - 7.74 (m) 7.46 - 7.56 (m) 7.29 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.65 (t, $J=75.8$ Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 383.1314, encontrado 383.1321.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-(Difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD con 25% EtOH (+ 0.2% DEA) en heptano, para producir (-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 6.55$ min) y (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 8.52$ min).

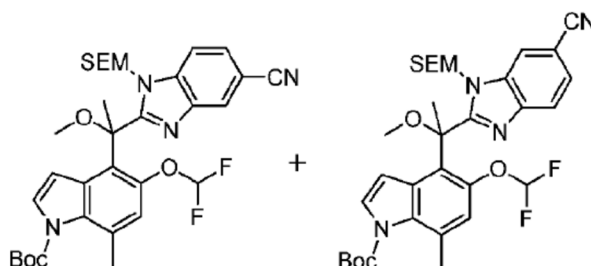
35 **Ejemplo 7. (+) o (-)-2-(1-(3-cloro-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



5 A una solución de (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (32 mg, 0.083 mmol) en DMF (0.83 mL) se le agregó NCS (17 mg, 0.12 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.51 - 12.66 (m, 1 H) 11.56 (br. s., 1 H) 8.04 (m) 7.79 - 7.83 (m) 7.64 - 7.70 (m) 7.44 - 7.56 (m) 6.83 - 6.89 (m) 6.75 (s, 1 H) 6.64 - 6.70 (m) 6.46 - 6.51 (m) 6.07 - 6.20 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₅ClF₂N₄O₂ (M+H)⁺ 417.0925, encontrado 417.0942.

10 Ejemplo 8

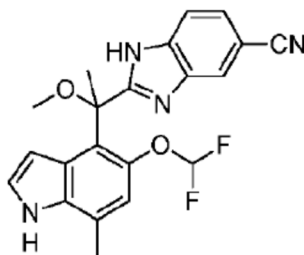
Ejemplo 8-A. (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



15 A una solución de una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (605 mg, 0.987 mmol) en DMF (9.9 mL) a 0 °C, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 59 mg, 1.5 mmol) seguido por MeI (0.12 mL, 1.98 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 627.6 (M+H).

20

Ejemplo 8-B. a) (±)-2-(1-(5-(Difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



25

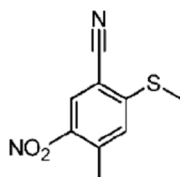
A una solución de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (475 mg, 0.758 mmol) en THF (7.6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó etilendiamina (0.51 mL, 7.58 mmol) seguida por TBAF (1M en THF, 7.6 mL, 7.6 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó más etilendiamina (0.51 mL, 7.58 mmol) y TBAF (1M en THF, 7.6 mL, 7.6 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.68 - 12.85 (m, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H) 8.09 (m) 7.83 (m) 7.69 - 7.74 (m) 7.47 - 7.58 (m) 7.31 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.89 - 6.96 (m) 6.70 - 6.77 (m) 6.46 - 6.58 (m) 3.01 - 3.17 (m, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈F₂N₄O₂ (M+H)⁺ 397.1471, encontrado 397.1482.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-(Difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD con 25% MeOH en CO₂ para producir (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 1.6 min) y (-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.4 min).

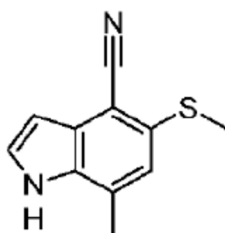
Ejemplo 9

Ejemplo 9-A. 4-Metil-2-(metiltio)-5-nitrobenzonitrilo



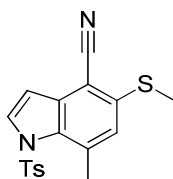
A una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitrobenzonitrilo (3 g, 12.45 mmol) en DMF (124 mL), se le agregó tiometóxido de sodio (1.31 g, 18.67 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C por 1h. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC y eluyendo con heptano:EtOAc 1:1, para producir el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 207.3 (M-H).

Ejemplo 9-B. 7-Metil-5-(metiltio)-1H-indol-4-carbonitrilo



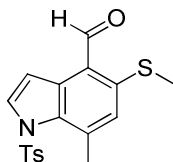
A una solución de 4-metil-2-(metiltio)-5-nitrobenzonitrilo (1.6 g, 7.68 mmol) en THF (80 mL) a -78 °C bajo nitrógeno, se le agregó rápidamente bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (30.7 mL, 30.7 mmol). Después de terminar la adición, la reacción se agitó a -78 °C por 30 min. La reacción se apagó después con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto del título puro se aisló usando FCC (0-50% EtOAc en heptano). MS (ESI-) *m/z* 201.2 (M-H).

Ejemplo 9-C. 7-Metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-carbonitrilo



5 A una solución de 7-metil-5-(metiltio)-1*H*-indol-4-carbonitrilo (500 mg, 2.47 mmol) en DMF (20 mL), se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 148 mg, 3.71 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (707 mg, 3.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h, al cabo de las cuales se le agregó más NaH (60% en aceite mineral, 148 mg, 3.71 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (707 mg, 3.71 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 1 h más, se apagó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC (0-20% EtOAc en heptano) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.10 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.56 (d, *J*=0.76 Hz, 3 H) 2.37 (s, 3 H).

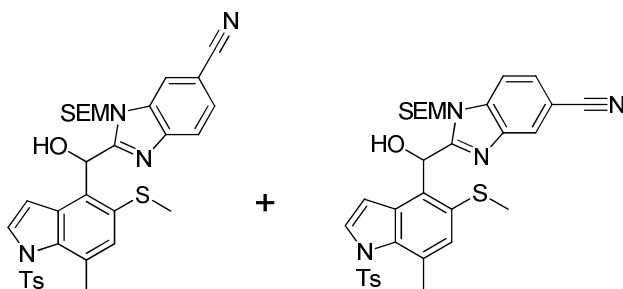
10 Ejemplo 9-D. 7-Metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



15 A una solución de 7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo (560 mg, 1.57 mmol) en tolueno (15 mL) a -78 °C, se le agregó DIBAL-H (2 mL, 2 mmol). Después de 30 minutos, se le agregó una solución acuosa de HCl 3N (50 mL) y la reacción se calentó a t.a. y se dejó agitar durante 30 minutos. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El compuesto del título puro se aisló usando FCC (0-50% EtOAc en heptano). MS (ESI+) *m/z* 360.2 (M+H).

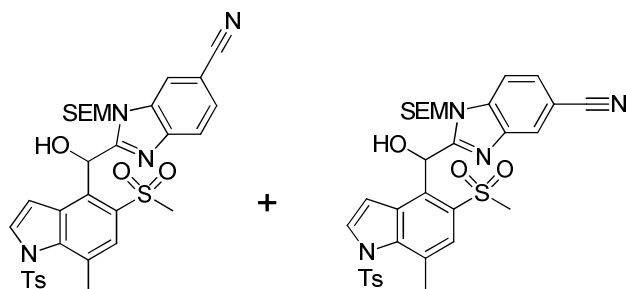
Ejemplo 10

Ejemplo 10-A. (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



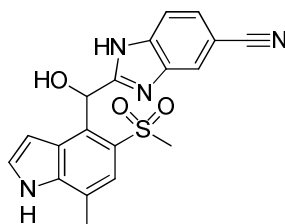
20 La reacción se efectuó como se describe en el Ejemplo 3-A partiendo de 7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído. MS (ESI+) *m/z* 633.5 (M+H).

25 **Ejemplo 10-B.** (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 Se preparó una solución de reserva de molibdato de amonio tetrahidratado (240 mg, 0.19 mmol) en peróxido acuoso a 50% p/v (0.6 mL) a 0 °C. A una solución de una mezcla de (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (100 mg, 0.158 mmol) en EtOH (2 mL), a 0 °C, se le agregaron 0.16 mL de la solución de reserva anterior y la reacción se dejó llegar a t.a. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:1, para producir una mezcla de los dos compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 665.5 (M+H).

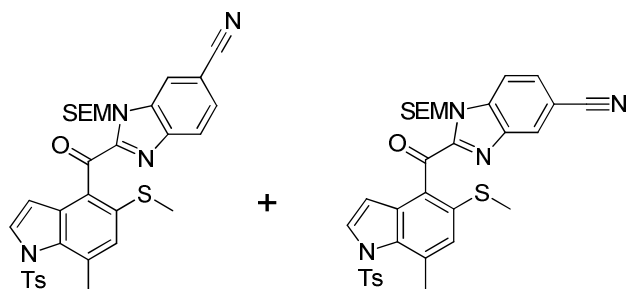
10 **Ejemplo 10-C. (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



15 A una mezcla de (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (100 mg, 0.150 mmol) se le agregó una solución 1 M de tetrafluoroborato de litio en MeCN (3.0 mL, 3 mmol). Después se le agregó agua (0.3 mL) y la reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1.3 mL) y se le agregó isomilamina (0.3 mL, 2.6 mmol) y KOH (0.072 g, 1.3 mmol). La mezcla se calentó después a 100 °C por 1 h usando irradiación de microondas. La mezcla después se concentró directamente y se purificó usando
20 FCC, eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH, 100:0:0 a 80:18:2, para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.17 (br. s., 1 H), 11.50 (br. s., 1H), 7.83 - 8.00 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (q, *J*=2.40 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=4.67, 7.58 Hz, 1H), 6.58 (dt, *J*=1.89, 3.66 Hz, 1H), 3.46 (m, 3H), 2.53 (s, 3H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄O₃S (M+H)⁺ 381.1021, encontrado 381.1013.

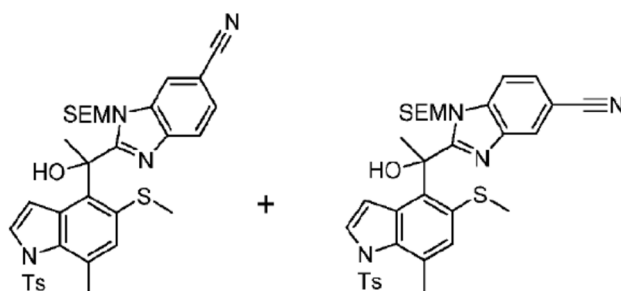
Ejemplo 11

25 **Ejemplo 11-A. 2-(7-Metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



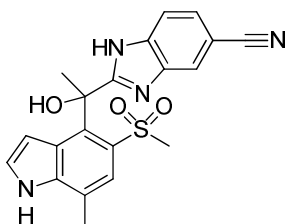
5 A una solución de una mezcla de (\pm)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (\pm)-2-(hidroxi(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (330 mg, 0.521 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó peryodinato de Dess-Martin (332 mg, 0.782 mmol). Después de 30 min, la reacción se apagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y tiosulfato de sodio acuoso al 50%. La mezcla se extrajo con DCM y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 631.4 (M+H).

10 **Ejemplo 11-B.** (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



15 A una solución de una mezcla de 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (330 mg, 0.52 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C, se le agregó yoduro de metilmagnesio (0.35 mL, 1.05 mmol). Después de 20 minutos de agitar, la reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 647.5 (M+H).

20 **Ejemplo 11-C.** a) (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



25 Una mezcla de (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se transformó en el compuesto del título usando las mismas condiciones de reacción que se describen en el Ejemplo 10-B y el Ejemplo 10-C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

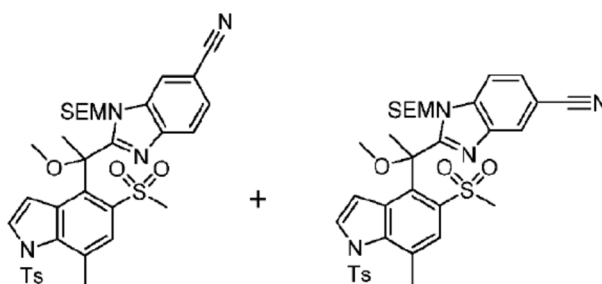
12.24 - 12.49 (m, 1H), 11.46 (br. s., 1H), 8.17 - 8.32 (m), 7.70 - 7.84 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m), 7.18 (t, $J=2.91$ Hz, 1H), 6.49 - 6.69 (m, 1H), 5.63 (dt, $J=1.83, 3.82$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). HRMS calc. para $C_{20}H_{18}N_4O_3S$ (M+H)⁺ 395.1173, encontrado 395.1173.

b) (+) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

- 5 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% MeOH en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 3$ min) y (-) o (+)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 4.2$ min).

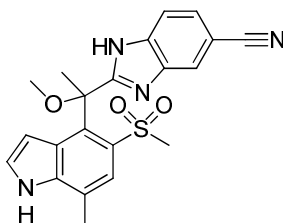
10 **Ejemplo 12**

Ejemplo 12-A. (±)-2-(1-Metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



- 15 A una solución de una mezcla de (±)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 11-B) (0.54 g, 0.835 mmol) en DMF (8.35 mL) a 0 °C, se le agregó MeI (0.08 mL, 1.25 mmol) y NaH a 60% en aceite mineral (0.050 g, 1.25 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (5 mL) y se puso a 0 °C. Se le agregaron 0.6 mL de una solución de reserva de molibdato de amonio tetrahidratado [molibdato de amonio tetrahidratado (240 mg, 0.19 mmol) en peróxido acuoso a 50% p/v (0.6 mL), preparado a 0 °C] y la reacción se dejó calentar a t... Luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con DCM/MeOH 95:5, para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 693.4 (M+H).
- 20
- 25

Ejemplo 12-B. a) (±)-2-(1-Metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



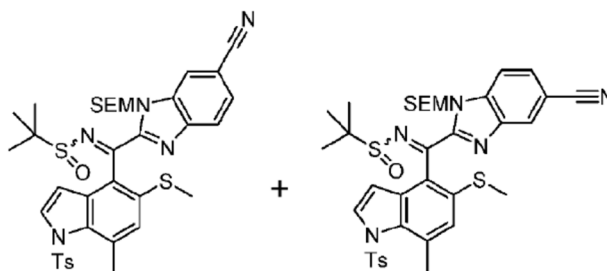
- 30 Una mezcla de (±)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se transformó en el compuesto del título usando las mismas condiciones de reacción que se describen en el Ejemplo 10-C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 - 12.55 (m, 1H), 11.48 (br. s., 1H), 8.32 - 8.33 (m), 7.80 - 7.98 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m), 7.42 - 7.44 (m), 7.18 (t, $J=2.91$ Hz, 1H), 5.3 (br. s., 1H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 409.1 (M+H).

b) (+) y (-)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna Lux® Cellulose-2 con 25% MeOH en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.5 min) y (-) o (+)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.1 min).

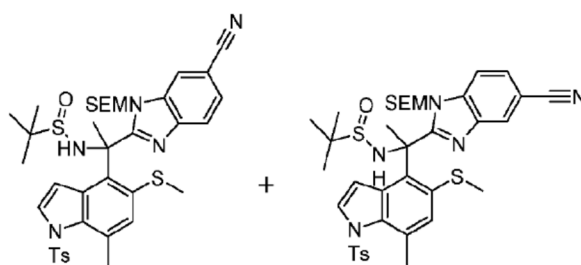
Ejemplo 13

Ejemplo 13-A. (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (±)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida



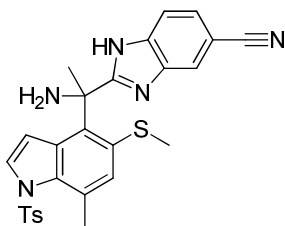
Una mezcla de 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 11-A) (600 mg, 0.951 mmol), 2-metilpropanosulfinamida (127 mg, 1.046 mmol) y Ti(O*i*Pr)₄ (2 mL, 6.7 mmol), se agitó a 90 °C. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró y la capa orgánica del filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-60% EtOAc en heptano) para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 734.6 (M+).

Ejemplo 13-B. (±)-*N*-((1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (±)-*N*-((1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



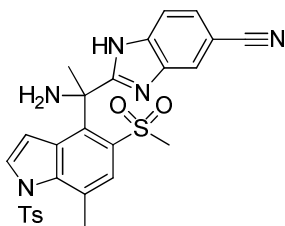
A una solución de una mezcla de (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (±)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (590 mg, 0.804 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C, se le agregó yoduro de metilmagnesio (0.8 mL, 2.41 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 750.5 (M+).

Ejemplo 13-C. (±)-2-(1-Amino-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



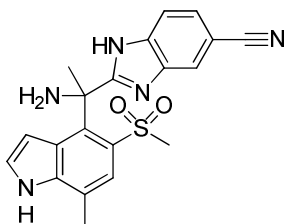
5 A una mezcla de (±)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (±)-*N*-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.63 g, 0.840 mmol), se le agregó HCl 1.25 M en MeOH (14.00 mL, 16.80 mmol), y después la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2h. Después, la mezcla de reacción se evaporó directamente, se basificó con hidróxido de amonio y se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó por FCC eluyendo con heptano/EtOAc 1:1 para producir el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 514.2 (M-1).

10 **Ejemplo 13-D.** (±)-2-(1-Amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El (±)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se transformó en el compuesto del título usando las mismas condiciones de reacción que se describen en el Ejemplo 10-B. MS (ESI+) *m/z* 548.2 (M+H).

15 **Ejemplo 13-E. a)** (±)-2-(1-Amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 A una solución de (±)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (0.550 g, 1 mmol) en EtOH (10 mL), se le agregó etóxido de sodio (solución al 22% en EtOH) (5.94 g, 20.09 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C por 1 h. La mezcla se evaporó entonces y se purificó directamente usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc, 100:0 a 0:100, para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (br. s., 1H), 11.42 (br. s., 1H), 8.19 (m), 7.79 - 7.91 (m), 7.47 - 7.62 (m), 7.34 - 7.47 (m), 7.18 (m, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). HRMS calc. para C₂₀H₁₉N₅O₂S (M+H)⁺ 394.1332, encontrado 394.1334.

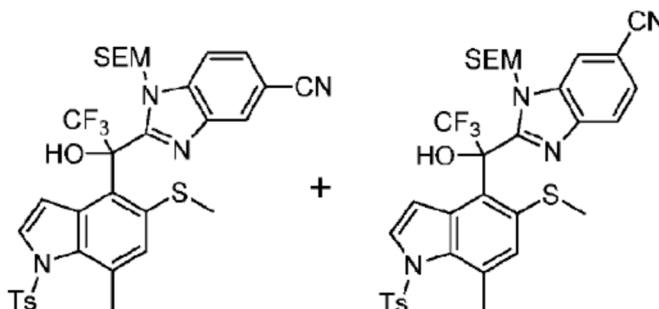
25 **b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 10% MeOH (+0.2% DEA) en CO₂ (debido a problemas de miscibilidad de este compuesto se usó una columna AD (21X50mm) frente a OJ-H como

mezcladora) para producir (+)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 8.2$ min) y (-)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 11$ min).

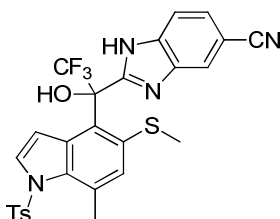
Ejemplo 14

- 5 **Ejemplo 14-A.** (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



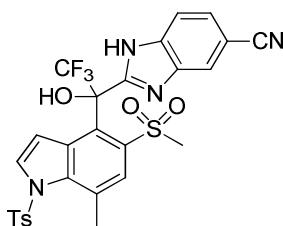
- 10 A una solución de una mezcla de 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo 11-A) (1.98 g, 3.14 mmol) en THF (31.4 mL) a 0 °C, se le agregó trifluorometiltrimetilsilano (4.90 mL, 31.4 mmol), después se le agregó TBAF (1M en THF, 31.4 mL, 31.4 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-60% EtOAc en heptano) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 701.3 (M+H).

Ejemplo 14-B. (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



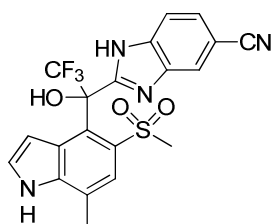
- 20 A una mezcla de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (246 mg, 0.351 mmol) se le agregó HCl (1.25M en MeOH, 2.8 mL, 3.51 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se basificó con NH₄OH ac. La mezcla se diluyó con MeOH. El residuo resultante se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 571.1 (M+H).

Ejemplo 14-C. (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Se preparó una solución de reserva de molibdato de amonio tetrahidratado (240 mg, 0.19 mmol) en peróxido de hidrógeno acuoso a 59% p/v (0.6 mL). A una solución del (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (191 mg, 0.335 mmol) en EtOH (2.8 mL), a 0 °C, se le agregaron 0.6 mL de la solución de reserva de molibdato y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 603.0 (M+H).

Ejemplo 14-D. a) (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



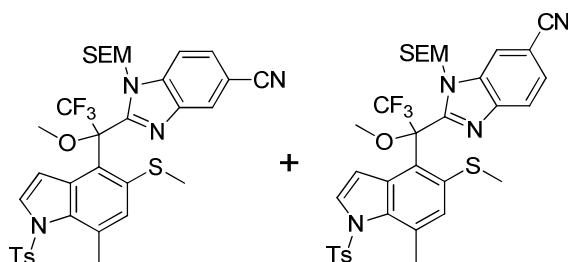
A una solución de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (187 mg, 0.310 mmol) en EtOH (3103 μL) se le agregó etóxido de sodio (21% en EtOH, 2.3 mL, 6.21 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y después se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.64 - 12.79 (m, 1 H) 11.60 (br. s., 1 H) 8.38 - 8.49 (m) 8.05 (s, 1 H) 7.97 - 8.03 (m) 7.89 (m) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m) 7.18 - 7.32 (m, 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 3.52 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₅F₃N₄O₃S (M+H)⁺ 449.0895, encontrado 449.0889.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna Lux® Cellulose-2 con 20% EtOH en heptano, para producir (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 11.44 min) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 14.44 min).

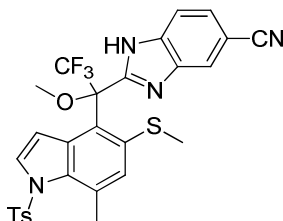
Ejemplo 15

Ejemplo 15-A. (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



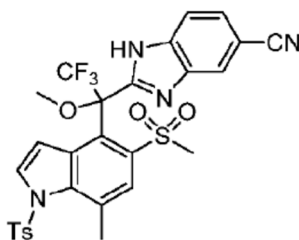
5 A una solución de una mezcla de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **14-A**) (300 mg, 0.428 mmol) en DMF (4.3 mL) a 0 °C, se le agregó MeI (0.27 mL, 4.28 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 34.2 mg, 0.856 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 715.4 (M+H).

10 **Ejemplo 15-B.** (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



15 A una mezcla de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (265 mg, 0.371 mmol) se le agregó HCl (1.25M en MeOH, 2.9 mL, 3.71 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se basificó con NH₄OH ac. La mezcla se diluyó con MeOH. El residuo resultante se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 585.1 (M+H).

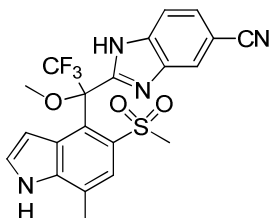
20 **Ejemplo 15-C.** (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonyl)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



25 Se preparó una solución de reserva de molibdato de amonio tetrahidratado (240 mg, 0.19 mmol) en peróxido de hidrógeno acuoso a 59% p/v (0.6 mL). A una solución de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (223 mg, 0.381 mmol) en EtOH (3.2 mL), a 0 °C, se le agregaron 0.6 mL de la solución de reserva de molibdato y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Después de 70 minutos se agregó una alícuota adicional de la solución de reserva de molibdato de amonio (0.3 mL). Después de otros 65 minutos, se le agregó otra alícuota adicional de la solución de reserva de molibdato de amonio (0.3 mL).

Después de un total de 5 horas, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 617.1 (M+H).

Ejemplo 15-D. a) (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



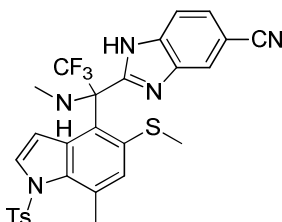
Al (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (172 mg, 0.279 mmol) en EtOH (2.8 mL) se le agregó etóxido de sodio (21% en EtOH, 2 mL, 5.58 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.84 - 13.00 (m, 1 H) 11.59 (br. s., 1 H) 8.47 (m) 8.00 - 8.19 (m) 7.94 (m) 7.61 - 7.72 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m) 7.27 (br. s., 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 3.39 (br. s., 3 H) 3.21 (br. s., 3 H) 2.57 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₇F₃N₄O₃S (M+H)⁺ 463.1052, encontrado 463.1031.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna Lux® Cellulose-2 con 20-30% MeOH (5 mM NH₃OH) en CO₂ para producir (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.8 min) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.5 min).

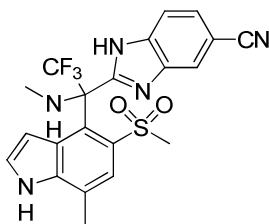
Ejemplo 16

Ejemplo 16-A. (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una mezcla de (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo 14-A) (0.37 g, 0.528 mmol) se le agregó HCl (1.25M en MeOH, 4.22 mL, 5.28 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 40 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en CHCl₃ (10.56 mL), y se le agregó cloruro de tionilo (0.385 mL, 5.28 mmol) y unas pocas gotas de DMF, y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en metilamina (33% en EtOH, 6.57 mL, 52.8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 584.2 (M+H).

Ejemplo 16-B. a) (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



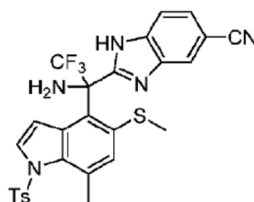
5 El (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se transformó en el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo **14-C** y el Ejemplo **14-D**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.60 - 12.75 (m, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H) 8.42 (m) 7.98 - 8.09 (m) 7.84 - 7.92 (m) 7.57 - 7.66 (m, 1 H) 7.46 - 7.54 (m) 7.22 (t, *J*=3.03 Hz, 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 3.65 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.04 (d, *J*=4.04 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈F₃N₅O₂S (M+H)⁺ 462.1212, encontrado 462.1198.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

10 La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna Lux® Cellulose-2 con 17-27% MeOH en CO₂ para producir (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.6 min) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.4 min).

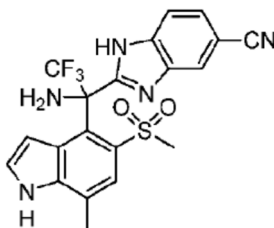
15 **Ejemplo 17**

Ejemplo 17-A. (\pm)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 A una mezcla de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **14-A**) (425 mg, 0.6 mmol) se le agregó HCl (1.25M en MeOH, 4.85 mL, 6.06 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 40 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se disolvió en CHCl₃ (12 mL), después se le agregó cloruro de tionilo (0.44 mL, 6.06 mmol) y una gota de DMF, y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción después se concentró entonces, se disolvió en amoniaco en etanol (2.0M, 30.3 mL, 60.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-70% EtOAc en heptano). MS (ESI+) *m/z* 570.3 (M+H).

30 **Ejemplo 17-B. a) (\pm)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



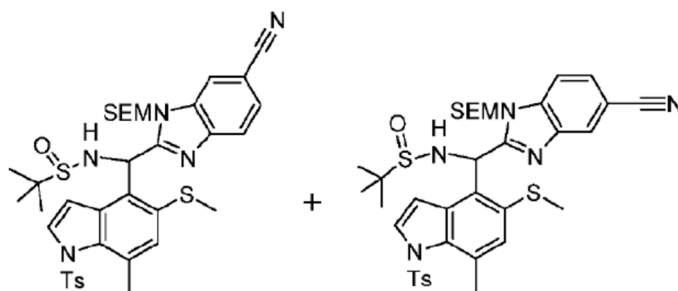
5 El (\pm)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se transformó en el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo **14-C** y el Ejemplo **14-D**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.47 - 12.64 (m, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H) 8.37 - 8.41 (m) 8.00 - 8.02 (m, 1 H) 7.96 - 8.00 (m) 7.83 - 7.85 (m) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.45 - 7.49 (m) 7.15 - 7.27 (m, 1 H) 5.54 - 5.71 (m, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₆F₃N₅O₂S (M+H)⁺ 448.105, encontrado 448.1058.

b) (+) y (-)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

10 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% MeOH + 0.2% DEA en CO₂ para producir (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 1.7 min) y (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.0 min).

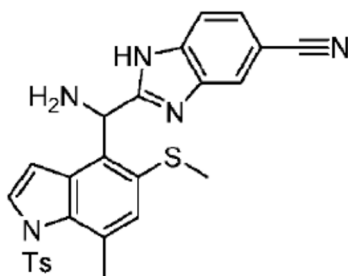
Ejemplo 18

15 **Ejemplo 18-A. (\pm)-*N*-((6-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (\pm)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**



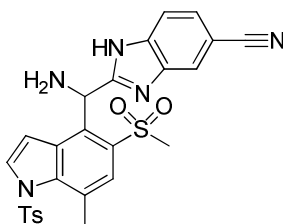
20 A una solución de una mezcla de (\pm)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (\pm)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo **13-A**) (1.2 g, 1.63 mmol) en MeOH (15 mL), se le agregó borohidruro de sodio (0.37 g, 9.81 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos la reacción se terminó. Después se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:1, para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI⁺) *m/z* 737.8 (M+H).

Ejemplo 18-B. (\pm)-2-(amino(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



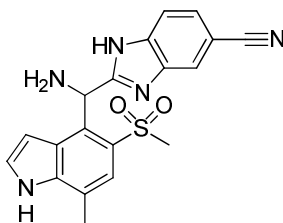
5 A una solución de una mezcla de (±)-N-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (±)-N-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1 g, 1.36 mmol), se le agregó HCl en metanol (1.25 M) (22 mL, 27 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C por 2 h. Después, la reacción se evaporó, se basificó con NH₄OH (33% NH₃ en H₂O) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para producir el compuesto del título sin la necesidad de más purificación. MS (ESI+) *m/z* 502.2 (M+H).

10 **Ejemplo 18-C. (±)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



15 Se preparó una solución de reserva de molibdato de amonio tetrahidratado (480 mg, 0.19 mmol) en peróxido acuoso a 50% p/v (1.2 mL) a 0 °C. A una solución de (±)-2-(amino(7-metil-5-(metiltio)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (400 mg, 0.797 mmol) en EtOH (5 mL), a 0 °C, se le agregaron 1.2 mL de la solución de reserva anterior y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla se diluyó entonces con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con DCM/MeOH 95:5, para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 534.3 (M+H).

Ejemplo 18-D. (+) y (-)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



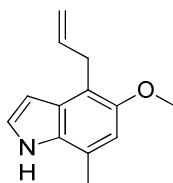
20 A una solución de (±)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (540 mg, 1.012 mmol) en EtOH (10 mL), se le agregó una solución de etóxido de sodio al 21% (7.6 mL, 20.24 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C por 1h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó directamente. Se purificó parcialmente mediante FCC, eluyendo con DCM:MeOH 95:5. El producto de esta purificación se purificó adicionalmente usando HPLC quiral, con una columna AD y eluyendo con 45% IPA (0.2% DEA) en heptano para producir (+)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 5.4 min) y (-)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 8.7 min). ¹H RMN (sal HCl, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 - 7.68 (m, 2H), 7.50 (dd, *J*=1.39, 8.34 Hz,

25

1H), 7.16 - 7.39 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.25 (dd, $J=1.71, 3.09$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 0.76$ Hz, 3H). HRMS calc. para $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ (M+H)⁺, 380.1181 encontrado 380.1184.

Ejemplo 19

Ejemplo 19-A. 4-Alil-5-metoxi-7-metil-1H-indol

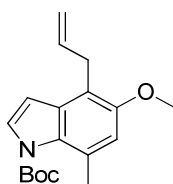


5

Se disolvió 4-alil-7-metil-1H-indol-5-ol (Ejemplo 1-C) (2.77 g, 14.79 mmol) en tolueno (74.0 mL) y se le agregó metanol (0.599 mL, 14.79 mmol) seguido por cianometiltributilfosforano (8.93 g, 37.0 mmol). La reacción se calentó a 110 °C por 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. Después, el residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (acetato de etilo 0-50% /heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 202.17 (M+H).

10

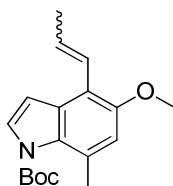
Ejemplo 19-B. 4-alil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



15

El 4-alil-5-metoxi-7-metil-1H-indol (6.4 g, 31.8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (106 mL) y después se le agregó Boc₂O (11.07 mL, 47.7 mmol) seguido por DMAP (0.039 g, 0.318 mmol). La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se absorbió sobre sílice, y luego se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (acetato de etilo 0-50%/heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 302.19 (M+H).

Ejemplo 19-C. 5-metoxi-7-metil-4-(prop-1-en-1-il)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

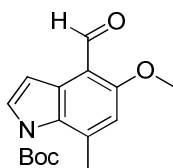


20

A una solución de 4-alil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (9.8 g, 32.5 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propanol (HFIPA) (40.6 mL) se le agregó acetato de paladio (II) (0.073 g, 0.325 mmol) en 4 mL de HFIPA. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se concentró y se absorbió sobre sílice y luego se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (0-30% acetato de etilo/heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 302.25 (M+H).

25

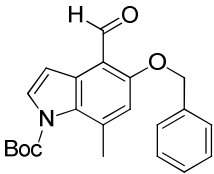
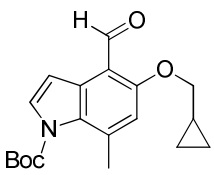
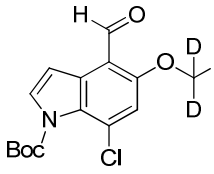
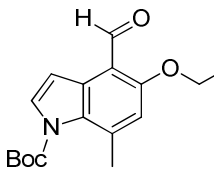
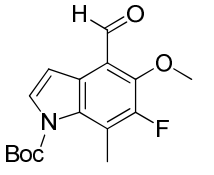
Ejemplo 19-D. 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

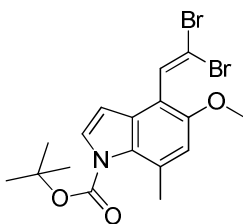


5 El 5-metoxi-7-metil-4-(prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.29 g, 0.97 mmol) se disolvió en dioxano (7.27 mL) y agua (2.4 mL) y se le agregó 2,6-lutidina (0.23 mL, 1.94 mmol) seguida por tetróxido de osmio (0.24 mL, 0.019 mmol) y peryodato de sodio (0.83 g, 3.88 mmol) a 0 °C. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre sílice y luego se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (acetato de etilo 0-50%/heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 290.1 (M+H).

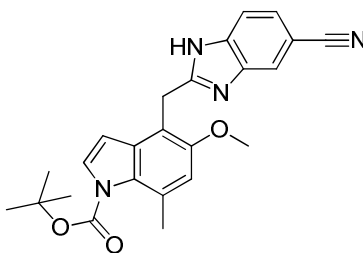
10 Los siguientes compuestos se prepararon con métodos similares a los que se describen en el Ejemplo 19, usando el alcohol apropiado en lugar del MeOH del Ejemplo 19-A.

	Estructura/Nombre químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H)
19-E	<p>4-formil-7-metil-5-(2H3)metoxi-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de tert butilo</p>	293.3
19-F	<p>5-etoxi-4-formyl-7- metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de de tert butilo</p>	304.2
19-G	<p>4-formil-5-isopoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	318.3

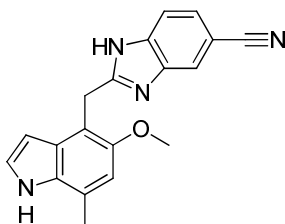
19-H	 <p>5-(benciloxi)-4-formil-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	366.2
19-I	 <p>5-(ciclopropilmetoxi)-4-formil-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	330.3
19-J	<p>7-Cloro-1<i>H</i>-indol-5-ol se usó como material inicial en el Ejemplo 1.</p>  <p>7-cloro-4-formil-5-(²H₃)metoxi-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	313.1
19-K	 <p>4-formil-5-(2-metoxietoxi)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	334.2
19-L	<p>6-fluoro-7-metil-1<i>H</i>-indol-5-ol se usó como material inicial en el Ejemplo 1.</p>  <p>6-fluoro-4-formil-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de ter-butilo</p>	308.1

Ejemplo 20-A. 4-(2,2-dibromovinil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

5 A una solución de 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (902 mg, 3.12 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL), se le agregó CBr₄ (1.55 g, 4.68 mmol) a 0 °C seguido por PPh₃ (2.45 g, 9.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante FCC, eluyendo con heptano/DCM, 100:0 a 0:100, para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 446.0, 448.0, 444.0, 446.9 (M+H).

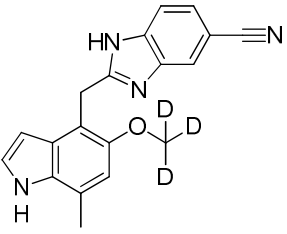
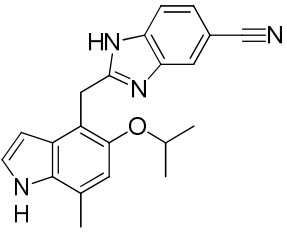
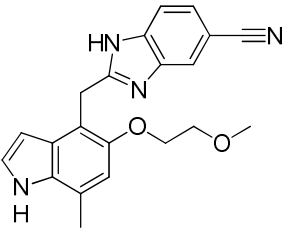
Ejemplo 20-B. 4-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

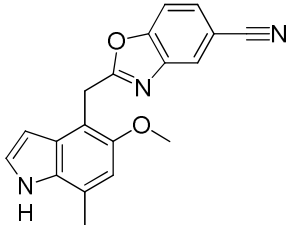
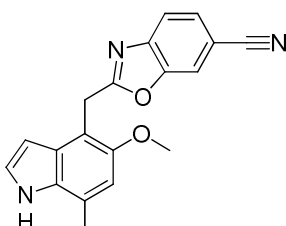
10 Una mezcla de 4-(2,2-dibromovinil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.3 g, 2.92 mmol), 3,4-diaminobenzonitrilo (700 mg, 5.26 mmol) y DABCO (819 mg, 7.30 mmol) en NMP (12 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando FCC, eluyendo con heptano/EtOAc (60-80%) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 417.2 (M+H).

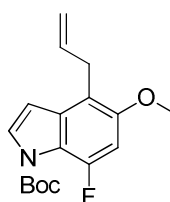
15 Ejemplo 20-C. 2-((5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

20 A una solución de 4-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (878 mg, 2.108 mmol) en THF (12 mL) y MeOH (12 mL) se le agregó Cs₂CO₃ (3.4 g, 10.54 mmol). La mezcla se agitó a 58 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (DCM:EtOAc) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ ppm 8.24 (br. s., 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 1 H) 7.30 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄O (M+H)⁺ 317.1397, encontrado 317.1400.

25 Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar al que se describe arriba usando los aldehídos del Ejemplo 19.

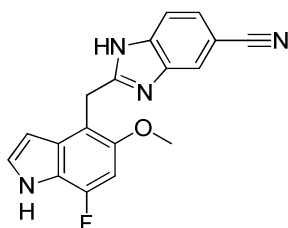
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
20-D	 <p data-bbox="316 645 730 734">2-((5-(²H₃)metoxi-7-metil-1H indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.38 – 7.95 (m, 3 H) 7.20 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.34 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 2.51 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₃ D ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ 320.1587, encontrado 320.1603
20-E	 <p data-bbox="316 1079 730 1169">2-((5-isopropoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.91 (m), 7.68 (m), 7.46 (m) 7.19 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.29 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 4.41 - 4.55 (m, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 1.18 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 6 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 345.1715, encontrado 345.1711
20-F	 <p data-bbox="316 1514 730 1603">2-((5-(2-metoxietoxi)-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.09 (br. s., 1 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.64 (m, 2 H) 7.22 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.97 (br. s., 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.16 - 4.35 (m, 2 H) 3.94 (dt, <i>J</i> =4.23, 2.31 Hz, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 361.1659, encontrado 361.1662.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
20-G	 <p>2-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)benzo [d]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.18 (br. s., 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 7.25 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.51 (dd, <i>J</i> =3.16, 2.15 Hz, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H)	calc. para C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 318.1237, encontrado 318.1232.
20-H	 <p>2-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)benzo [d]oxazol-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.18 (br. s., 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =1.52, 0.51 Hz, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.57 (dd, <i>J</i> =8.08, 1.52 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.50 (dd, <i>J</i> =3.16, 2.15 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 318.1237, encontrado 318.1231.

Ejemplo 21**Ejemplo 21-A. 4-Alil-7-fluoro-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

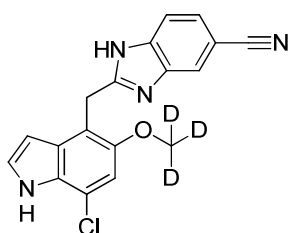
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-fluoroindolina usando el mismo procedimiento que se describe en los Ejemplos 1-A to 1-C y 19-A to 19-B. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ ppm 7.60 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=14.15 Hz, 1 H) 6.56 (dd, *J*=3.79, 2.02 Hz, 1 H) 5.87 - 6.01 (m, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.54 (dt, *J*=6.19, 1.58 Hz, 2 H) 1.62 (s, 9 H).

Ejemplo 21-B. 2-((7-Fluoro-5-metoxi-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo [d]imidazol-5-carbonitrilo



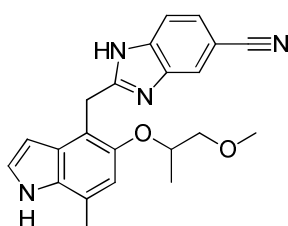
Un vial se cargó con 4-alil-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (60 mg, 0.196 mmol) y dioxano/agua (3:1, volumen total = 2 mL). La mezcla se cargó con 2,6-lutidina (0.046 mL, 0.393 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se le agregó tetróxido de osmio (solución al 2.5 % en peso en *t*-BuOH, 0.049 mmol), seguido por peryodato de sodio (168 mg, 0.786 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción heterogénea se apagó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio/tiosulfato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo entonces con DCM y se separó por medio de un cartucho de separación de fase. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF (2 mL), *t*-BuOH (0.7 mL) y agua (0.3 mL). A esta mezcla se le agregó 2-metil-2-buteno (1.33 mL, 2.66 mmol) como una solución 2M en THF. La reacción se cargó después con NaH₂PO₄ (138 mg, 1 mmol) como sólido, se enfrió a 0 °C, después se le agregó clorito de sodio como sólido (90 mg, 1 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución reguladores de pH=7 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante (69 mg, 0.213 mmol) se disolvió en DCM (3 mL). A la mezcla se le agregó DIPEA (0.056 mL, 0.32 mmol), 3,4-diaminobenzonitrilo (34 mg, 0.256 mmol) y HATU (97 mg, 0.256 mmol) y la reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y las capas se dividieron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se separó por medio de un cartucho de separación de fase (Isolute®) y se concentró a sequedad. El material crudo (60 mg, 0.143 mmol) se disolvió en 2 mL de THF/MeOH 1:1 y se trató con carbonato de cesio sólido (139 mg, 0.428 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente y luego se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (HC-B) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.83 (s, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.46-7.48 (m, 1 H) 7.25 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=12.63 Hz, 1 H) 6.42 (t, *J*=3.28 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₈H₁₃FN₄O (M+H)⁺ 321.1152, encontrado 321.1144.

Ejemplo 22. 2-((7-Cloro-5-(²H₃)metoxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 y el Ejemplo 21, partiendo de 7-cloroindolina y reemplazando MeOH con CD₃OD al reproducir el Ejemplo 19-A. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ ppm 9.60 (br. s., 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.57 (dd, *J*=3.16, 2.15 Hz, 1 H) 4.50 (s, 2 H). HRMS calc. para C₁₈H₁₀ClD₃N₄O (M+H)⁺ 340.1041 encontrado 340.1033.

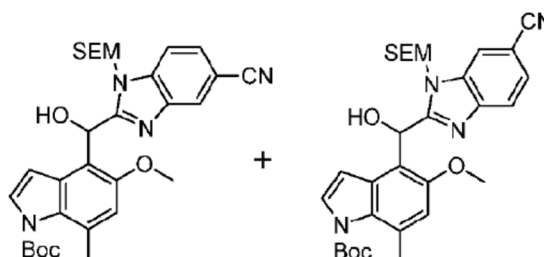
Ejemplo 23. (±)-2-((5-((1-Metoxipropan-2-il)oxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 y el Ejemplo 21, partiendo de 7-metilindolina y reemplazando el MeOH con (\pm)-1-metoxi-2-propanol al reproducir el Ejemplo 19-A. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.97 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.46 (dd, $J=8.08, 1.52$ Hz, 1 H) 7.22 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.21 (dd, $J=3.03, 2.02$ Hz, 1 H) 4.29 - 4.47 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.33 - 3.37 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.13 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 375.1816 encontrado 375.1823.

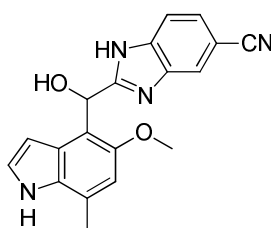
Ejemplo 24

Ejemplo 24-A. (\pm)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de una mezcla de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0.111 g, 0.409 mmol) en THF (1 mL), se le agregó LDA (2 M en heptano/THF/etilbenceno, 0.188 mL, 0.376 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se le agregó 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 19-D) (0.103 g, 0.358 mmol) en THF (2 mL) a -78 °C, y se agitó a la misma temperatura por 3 horas. La reacción se apagó con MeOH (1 mL) y NH_4Cl ac. (15 mL) y luego se diluyó con EtOAc (40 mL). Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y el producto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (40g, 0-40% acetato de etilo en heptano), para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 563.36 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 24-B. a) (\pm)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



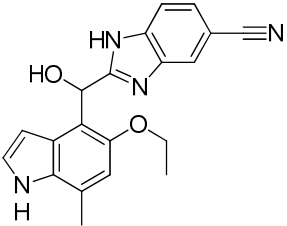
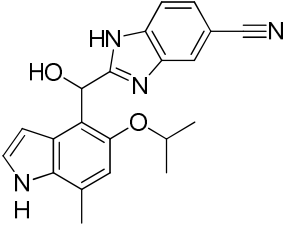
Una mezcla de (\pm)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.3 g, 0.533 mmol) se disolvió en THF (5.33 mL). A la solución se le agregó TBAF (5.34 mL, 5.34 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C por 5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y después con 20 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (4 mL) al que se agregó carbonato de cesio (0.87 g, 2.67 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 1 hora. La reacción después se concentró y se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-10% MeOH en DCM) para proveer el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.93 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 7.81 - 7.95 (m, 1 H) 7.60 (m) 7.40 - 7.56 (m) 7.14 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 2.40 - 2.47 (m, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 333.1346, encontrado 333.1355.

b) (+) y (-)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-

carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30% etanol (0.2% DEA) en heptano, para producir (+)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 5.4$ min) y (-)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 9.3$ min).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

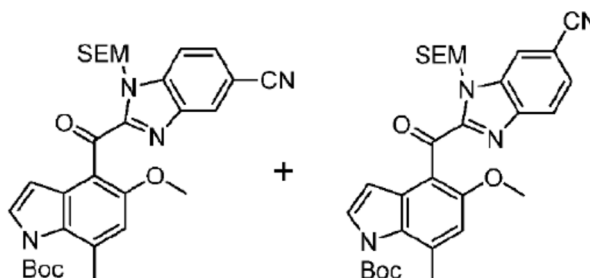
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
24-C a)	 <p>(±)-2-((5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.88 (s, 1 H) 10.84 (br. s., 1 H) 7.84 - 7.92 (m) 7.61 (m) 7.40 - 7.56 (m) 7.14 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.51 - 6.61 (m, 1 H) 6.25 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 6.18 - 6.23 (m, 1 H) 4.09 (dd, <i>J</i> =9.22, 7.20 Hz, 1 H) 3.90 - 4.01 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.25 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 347.1503, encontrado 347.1517
24-C b)	(+) y (-)-2-((5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
	La resolución de los enantiómeros de 2-((5-etoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 40% metanol-etanol (0.2% DEA) en heptano, para producir (+)-2-((5-etoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 4.11$ min) y (-)-2-((5-etoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 6.16$ min).		
24-D a)	 <p>(±)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.12 (br. s., 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 2 H) 7.11 (t, <i>J</i> =2.65 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 2 H) 4.47 (dt, <i>J</i> =12.13, 6.06 Hz, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 1.25 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 0.95 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 361.1665, encontrado 361.1667.
24-D b)	(+) y (-)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
	La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 30% EtOH (0.2% DEA) en heptano, para producir (-)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 4.44$ min) y (+)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 8.86$ min).		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
24-E	(±)-2-((7-cloro-5-(² H ₃)metoxi-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.32 (br.s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 2 H) 7.30 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.36 - 6.38 (m, 1 H)	calc. para C ₁₈ H ₁₁ D ₃ CIN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 356.0990, encontrado 356.0980.

Ejemplo 25

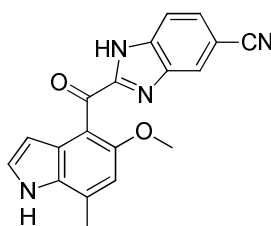
Ejemplo 25-A. 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

5



Una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 24-A) (64 mg, 0.114 mmol) se disolvió en DCM (1.2 mL). Se le agregó MnO₂ (99 mg, 1.137 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para obtener la mezcla de los compuestos del título sin la necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 561.36 (M+H).

10

Ejemplo 25-B. 2-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

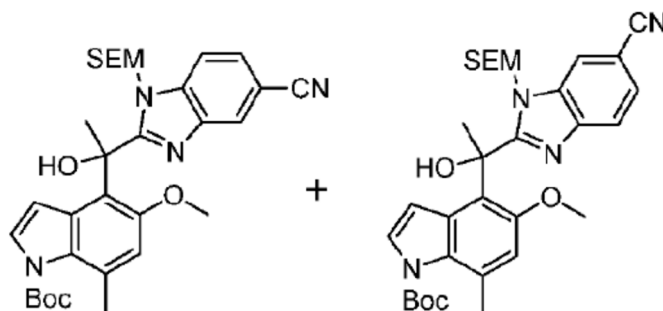
Una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-

15

1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (62 mg, 0.11 mmol) se disolvió en THF (1.1 mL) y después se le agregó TBAF (1.1 mL, 1.1 mmol), y la reacción se calentó a 65 °C por 17 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 100 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (4 mL), se le agregó carbonato de cesio (48.9 mg, 0.15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C por 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, y el extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.73 (br. s., 1 H) 11.33 (br. s., 1 H) 8.29 (br. s.) 8.07 (br. s.) 7.60 - 7.90 (m, 2 H) 7.45 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.42 (br. s., 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.54 - 2.63 (m, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₄N₄O₂ (M+H)⁺ 331.119, encontrado 331.1202.

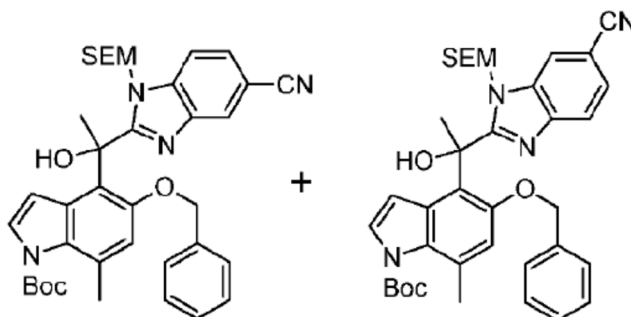
Ejemplo 26

Ejemplo 26-A. (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietyl)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietyl)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

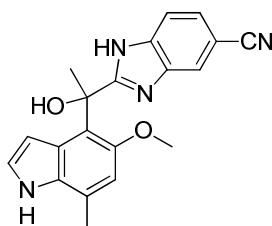


Una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.9 g, 3.39 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (33.9 mL) y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se le agregó cloruro de metilmagnesio (3M, 1.35 mL, 4.07 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos. La reacción se apagó después con 15 mL de NH₄Cl ac. y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y el producto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-40% acetato de etilo en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI⁺) *m/z* 577.53 (M+H).

Ejemplo 26-B. (±)-5-(benciloxi)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietyl)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-5-(benciloxi)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietyl)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



La mezcla de los compuestos del título se sintetizó de manera similar a la que se describe en los Ejemplos 24, 25 y 26, partiendo de 5-(benciloxi)-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 19-H). MS (ESI⁺) *m/z* 653.2 (M+H).

Ejemplo 26-C. a) (\pm)-2-(1-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

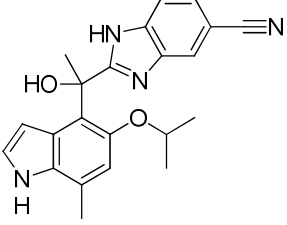
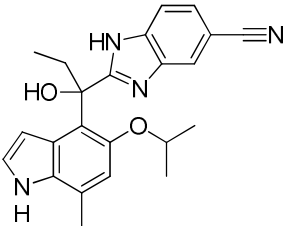
5 El (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo se convirtieron en el compuesto del título usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo **24-B**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.30 (s, 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 8.10 (s) 7.63 - 7.84 (m) 7.38 - 7.55 (m, 2 H) 7.21 (q, *J*=3.12 Hz, 1 H) 6.47 - 6.77 (m, 1 H) 6.00 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 3 H) 2.40 - 2.45 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O₂ (M+H)⁺ 347.1508, encontrado 347.1510.

b) (+) y (-)-2-(1-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

10 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30% etanol (0.2% DEA) en heptano, para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.65 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 9.61 min).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

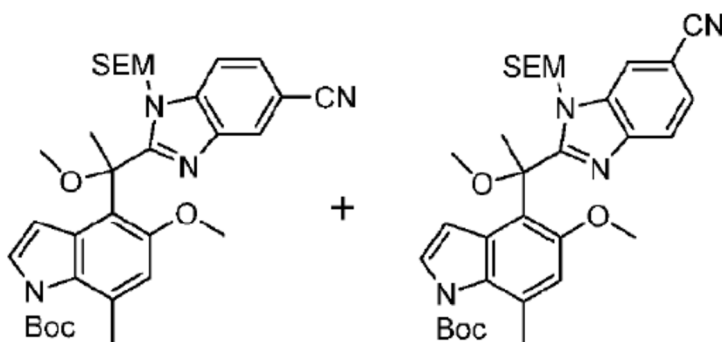
	Estructura/Nombre químico	^1H RMN	HRMS
26-D a)	<p>(\pm)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	^1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.11 - 12.32 (m, 1 H) 10.82 (br. s., 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.65 - 7.81 (m) 7.37 - 7.56 (m) 7.11 - 7.28 (m) 6.70 - 6.78 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 5.79 - 6.07 (m, 1 H) 3.70 - 3.82 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.00 - 2.08 (m, 3 H) 0.57 - 0.68 (m, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 361.1659, encontrado 361.1672.
26-D b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 40% etanol (0.2% DEA) en heptano, para producir (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.5min) y (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 6.3 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
26-E a)	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.16 (br. s., 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.08 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.24 (dd, <i>J</i> =3.41, 2.15 Hz, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 4.62 (dt, <i>J</i> =12.13, 6.06 Hz, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.22 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 1.00 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 375.1816, encontrado 375.1823.
26-E b)	<p>(+) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 30% EtOH (0.2% DEA) en heptano, para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 4.08 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 7.72 min).</p>		
26-F a)	<p>(Se usó bromuro de etilmagnesio en el Ejemplo 26-A)</p>  <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 7.46 - 7.58 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.02 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.29 - 6.44 (m, 2 H) 4.63 (m, 1 H) 2.60 - 2.75 (m, 1 H) 2.45 - 2.58 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 1.24 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 1.09 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 0.89 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 389.1972, encontrado 389.1977.
26-F b)	<p>(+) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 30% EtOH (0.2% DEA) en heptano para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 3.59 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 6.46 min).</p>		

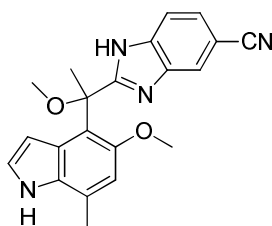
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
26-G a)	(±)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.08 (br. s., 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.42 - 7.55 (m, 1 H) 7.27 - 7.43 (m, 1 H) 7.00 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.15 (dd, <i>J</i> =3.28, 2.02 Hz, 1 H) 6.02 (br. s., 1 H) 3.75 (dd, <i>J</i> =9.85, 7.33 Hz, 1 H) 3.61 (dd, <i>J</i> =9.85, 7.33 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 0.85 - 1.05 (m, 1 H) 0.39 (dd, <i>J</i> =5.81, 2.02 Hz, 2 H) -0.16 - 0.18 (m, 2 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 387.1816, encontrado 387.1823.
26-G b)	(+) y (-)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 35% MeOH en CO ₂ para producir (-)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 2.3 min) y (+)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.9 min).		

Ejemplo 27

Ejemplo 27-A. (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 26-A) (0.82 g, 1.42 mmol) en DMF (14.22 mL) se le agregó NaH (60%, 0.074 g, 1.85 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 10 minutos. La reacción después se volvió a poner en el baño de hielo y se le agregó y MeI (0.116 mL, 1.85 mmol). Después de 10 minutos, se le agregó más NaH (60%, 50 mg) y MeI (0.1 mL) y el baño de hielo se retiró. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se apagó con 15 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se separó y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-40% acetato de etilo en heptano) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 591.52 (M+H).

Ejemplo 27-B. a) (\pm)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

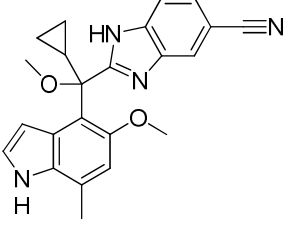
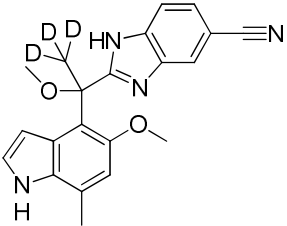
5 A una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.494 g, 0.836 mmol) en tetrahidrofurano (8.36 mL) se le agregó TBAF (1M en THF, 8.36 mL, 8.36 mmol) y etilendiamina (0.28 mL, 4.18 mmol). La reacción se calentó a 65 °C por 26 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de una solución acuosa saturada cloruro de amonio y luego se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se le agregó carbonato de cesio (1.38 g, 4.25 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C por 1.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y después se lavó con una solución acuosa saturada cloruro de amonio. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-10% MeOH en DCM) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μ L TFA) δ ppm 11.14 (br. s., 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.66 - 8.01 (m, 2 H) 7.39 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.48 - 6.88 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂ (M+H)⁺ 361.1659, encontrado 361.1675.

b) (+) y (-)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

20 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 0.93 min) y (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 1.58 min).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

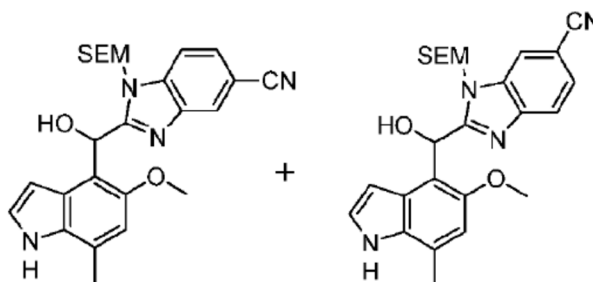
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
27-C	<p>(\pm)-2-(1-(5-isopropoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.39 (br. s., 1 H) 10.84 (br. s., 1 H) 8.12 (s) 7.70 - 7.81 (m) 7.42 - 7.56 (m) 7.25 (t, <i>J</i> =2.80 Hz, 1 H) 6.76 (d, <i>J</i> =1.74 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 4.32 (d, <i>J</i> =5.96 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 0.67 - 0.80 (m, 3 H) 0.42 - 0.53 (m, 3 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 389.1972, encontrado 389.1972

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
27-D a)	 <p>(±)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.36 (d, <i>J</i> =4.80 Hz, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H) 8.11 (s) 7.95 (s) 7.68 - 7.83 (m) 7.41 - 7.57 (m) 7.18 - 7.33 (m, 1 H) 6.70 - 6.82 (m, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 3.11 (br. s., 3 H) 3.07 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.20 - 2.31 (m, 1 H) 0.52 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.64 Hz, 2 H) 0.36 - 0.46 (m, 1 H) 0.06 - 0.17 (m, 1 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 387.1821, encontrado 387.1815
27-D b)	<p>(+) y (-)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 20% EtOH (0.2% DEA) en heptano para producir (-)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 10.48 min) y (+)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 22.28 min).</p>		
27-E a)	 <p>(±)-2-(²H₃)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.23 - 12.62 (m, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H) 8.10 (s) 7.64 - 7.87 (m) 7.41 - 7.57 (m) 7.26 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.60 - 6.83 (m, 2 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.03 - 3.09 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H)	calc. para C ₂₁ H ₁₇ D ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 364.1848, encontrado 364.1858
27-E b)	<p>(+) y (-)-2-(²H₃)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(²H₃)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 20% EtOH (0.2% DEA) en heptano para producir (+)-2-(²H₃)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 6.96 min) y (-)-2-(²H₃)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 11.52 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
27-F a)	(±)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.48 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H) 8.10 (s) 7.66 - 7.85 (m) 7.39 - 7.57 (m) 7.26 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.58 - 6.78 (m, 2 H) 3.20 - 3.24 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.97 - 2.04 (m, 3 H)	calc. para C ₂₁ H ₁₇ D ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 364.1848, encontrado 364.1847
27-F b)	(+) y (-)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 17% MeOH en CO ₂ para producir (-)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i> _r = 5.5 min) y (+)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i> _r = 7.6 min).		

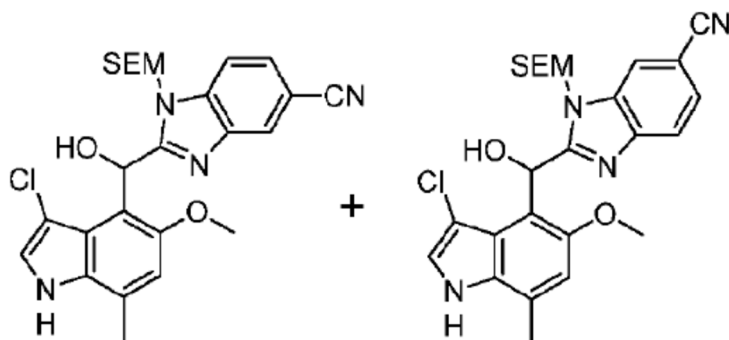
Ejemplo 28

Ejemplo 28-A. (±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



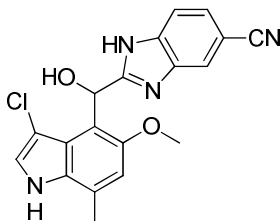
Una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 24-A) (1.01 g, 1.80 mmol) se disolvió en MeOH (9 mL), y después se le agregó Cs₂CO₃ (2.94 g, 9.01 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C por 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc y después se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se absorbió sobre sílice, y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-10% MeOH en DCM) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 463.41 (M+H).

Ejemplo 28-B. (±)-2-((3-Cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



5 Una mezcla de (\pm)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0.67 g, 1.448 mmol) se disolvió en DMF (14.48 mL), y se enfrió a -15 °C. Después se le agregó NCS (0.24 g, 1.74 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-60% acetato de etilo en heptano) para proveer los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) m/z 497.3 (M+H).

10 **Ejemplo 28-C. a) (\pm)-2-((3-Cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



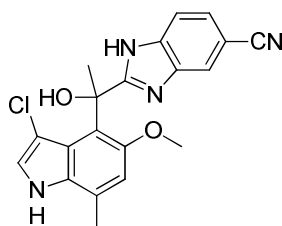
15 Una mezcla de (\pm)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (0.2 g, 0.402 mmol) se disolvió en THF (4.02 mL) y se trató con TBAF (1M en THF, 4.02 mL, 4.02 mmol) y etilendiamina (0.272 mL, 4.02 mmol) y se calentó a 60 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y el producto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante FCC (0-100% EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.71 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 11.28 (br. s., 1 H) 7.87 (d, $J=6.19$ Hz, 1 H) 7.61 (m) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 6.94 - 7.12 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.02 - 6.20 (m, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 3 H) 2.45 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₅ClN₄O₂ (M+H)⁺ 367.0957, encontrado 367.096.

b) (+) y (-)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

25 La resolución de los enantiómeros de 2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 35% MeOH en CO₂, para producir (+)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 1.8 min) y (-)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 2.5 min).

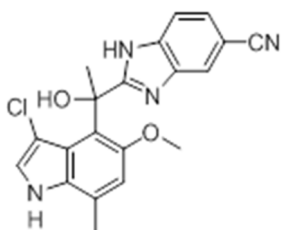
Ejemplo 29

30 **Ejemplo 29-A. (-) o (+)-2-(1-(3-Cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



A una solución de (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **26-C**) (20 mg, 0.058 mmol) en DMF (0.58 mL) se le agregó NCS (14 mg, 0.1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en el baño de hielo por 1 hora. En este punto, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ a 0 °C, y después la mezcla se extrajo con EtOAc; después la capa de EtOAc se secó, se concentró, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.18 - 12.43 (m, 1 H) 11.29 (br. s., 1 H) 8.06 (s) 7.65 - 7.79 (m) 7.45 - 7.52 (m) 7.43 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 5.78 - 6.09 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂ (M+H)⁺ 381.1113, encontrado 381.1123.

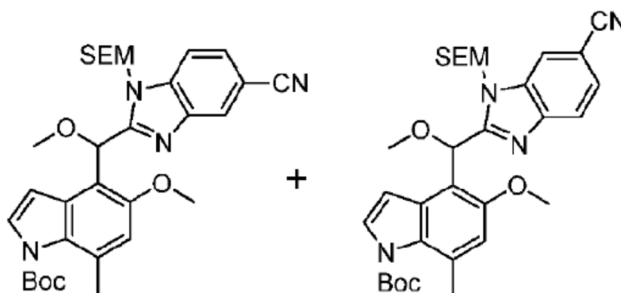
10 **Ejemplo 29-B. (+) o (-)-2-(1-(3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



El compuesto del título se sintetizó a partir de (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **26-C**) de la misma manera que se describe en el Ejemplo **29-A**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.12 - 12.46 (m, 1 H) 11.29 (br. s., 1 H) 8.06 (s) 7.62 - 7.85 (m) 7.25 - 7.56 (m, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 5.87 - 6.05 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂ (M+H)⁺ 381.1113, encontrado 381.1127.

Ejemplo 30

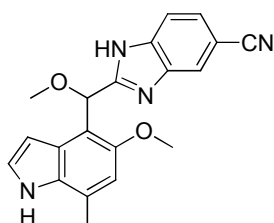
20 **Ejemplo 30-A. (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metoxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metoxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



A una solución de una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **24-A**) (498 mg, 0.885 mmol) en DMF (2.5 mL) a 0 °C se le agregó sucesivamente Mel (0.17 mL, 2.65 mmol) y NaH (60%, 53.1 mg,

1.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 20 min. En este punto, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se absorbió sobre sílice, y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-30% heptano en acetato de etilo) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 577.37 (M+H).

Ejemplo 30-B. (±)-2-(Metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



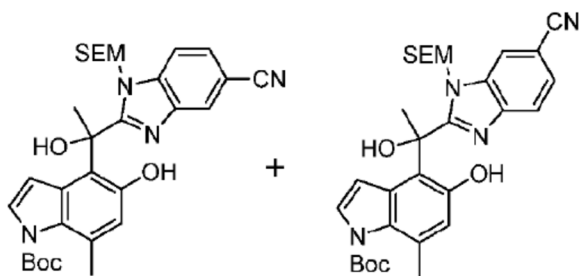
El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metoxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metoxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo que se describen en el Ejemplo 24-B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.91 (d, *J*=6.57 Hz, 1 H) 10.92 (br. s., 1 H) 7.91 - 7.97 (m) 7.88 (m) 7.55 - 7.66 (m, 1 H) 7.42 - 7.54 (m, 1 H) 7.18 (t, *J*=2.72 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.24 - 6.30 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O₂ (M+H)⁺ 347.1429, encontrado 347.1516.

b) (+) y (-)-2-(Metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AS-H con 20% IPA (0.1% DEA) en CO₂, para producir (+)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.9 min) y (-)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.0 min).

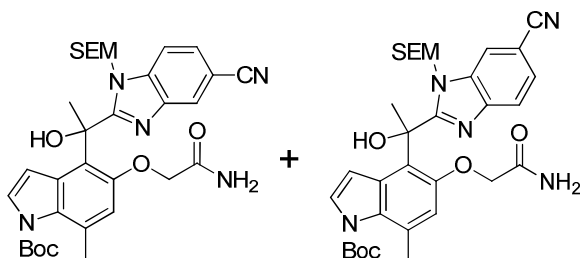
Ejemplo 31

Ejemplo 31-A. (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



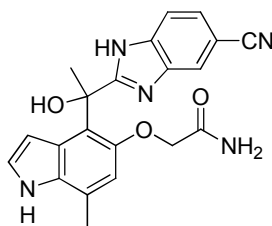
A una mezcla de (±)-5-(benciloxi)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-5-(benciloxi)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 26-B) (910 mg, 1.39 mmol) en THF (14 mL) se le agregó Pd/C (10%, 222 mg), se desgasificó dos veces con nitrógeno y vacío, y después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró y se enjuagó con EtOAc. El material volátil se eliminó al vacío para proveer los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 563.0 (M+H).

Ejemplo 31-B. (±)-5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-5-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 A una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (43.2 mg, 0.313 mmol), se le agregó 2-bromoacetamida (43.2 mg, 0.313 mmol) en CH₃CN (2.9 mL) seguido por Cs₂CO₃ (114 mg, 0.35 mmol). La reacción se agitó a 70 °C por 4 horas. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por FCC, eluyendo con heptano/EtOAc (1:0 a 0:1), para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 620.2 (M+H).

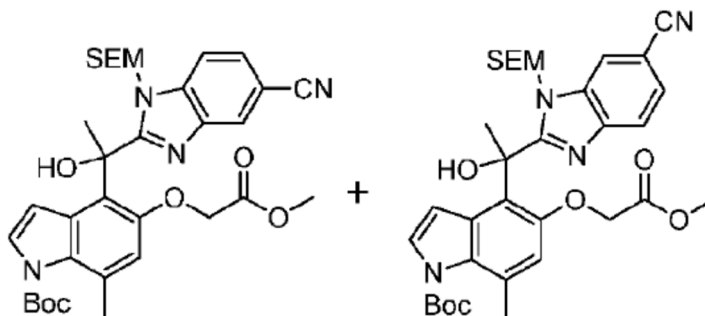
Ejemplo 31-C. (\pm)-2-((4-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acetamida



10 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-5-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-5-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo que se describe en el Ejemplo 24-B. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.04 (s, 1 H) 7.63 - 7.85 (m, 2 H) 7.31 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₉N₅O₃ (M+H)⁺ 390.1561, encontrado 390.1561.

Ejemplo 32

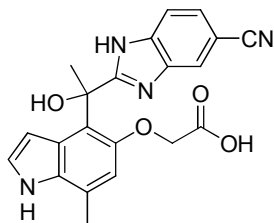
20 **Ejemplo 32-A.** (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



Los compuestos del título se sintetizaron de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

que se describe en el Ejemplo 31-B, usando 2-bromoacetato de metilo como electrófilo en lugar de 2-bromoacetamida. MS (ESI+) m/z 635.4 (M+H).

Ejemplo 32-B. Acido (\pm)-2-((4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acético



5

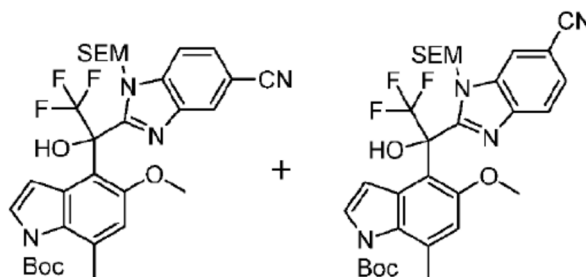
Una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxi-etil)-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo se desprotegió completamente usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 24-B, para producir el compuesto del título. ^1H RMN (sal TFA, 400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 7.79 (s, 2 H) 7.31 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 4.49 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 391.1401, encontrado 391.1394.

10

Ejemplo 33

Ejemplo 33-A. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

15

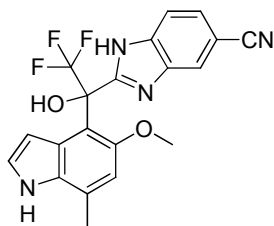


A una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 25-A) (1.30 g, 2.32 mmol) en THF (23 mL) a 0 °C se le agregó trifluorometiltrimetilsilano (3.62 mL, 23.18 mmol), seguido por TBAF (1M en THF) (23.18 mL, 23.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 min. En este punto la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y el producto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (acetato de etilo 0-50% en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 631.43 (M+H).

20

25

Ejemplo 33-B. a) (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



Una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (2.2 g, 3.49 mmol) se disolvió en HCl 1.25 M en MeOH (55.8 mL, 69.8 mmol) y se calentó a 60 °C por 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con MeOH y se basificó agregando NH₄OH. La mezcla cruda se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% acetato de etilo en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μ L TFA) δ ppm 11.00 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.24 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.50 (br. s., 1 H) 3.29 (s, 3 H) 2.47 (d, *J*=0.51 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₅F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 401.122, encontrado 401.1226.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.1 min) y (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.8 min).

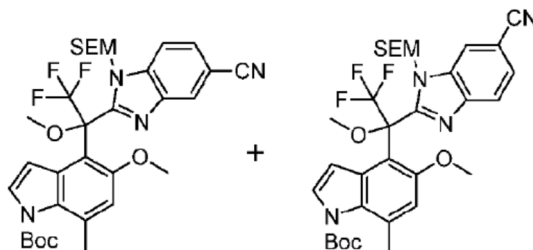
Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
33-C a)	<p>(\pm)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.60 - 12.70 (m, 1H), 10.95 (br. s., 1H), 8.22 - 8.29 (m), 7.88 (m), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =1.52, 8.21 Hz, 1H), 7.48 (m), 7.24 (q, <i>J</i> =2.65 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.55 - 6.64 (m, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 1H), 3.45 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.47 - 0.65 (m, 3H)	calc. para C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 415.1383, encontrado 415.1377.
33-C b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% metanol en CO₂ para producir (-) o (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3 min) y (+) o (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 5.1 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
33-D	(±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo	(sal TFA, 400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.46 Hz, 1 H), 7.67 (app dd, <i>J</i> =8.46, 1.26 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.40 (d, <i>J</i> =2.65 Hz, 1 H) 4.56 - 4.64 (m, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 1.06 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3H) 0.84 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 429.1533, encontrado 429.1529.

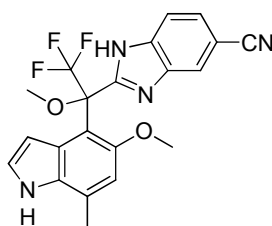
Ejemplo 34

5 **Ejemplo 34-A.** (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



10 A una solución de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (100 mg, 0.159 mmol) en DMF (1.6 mL) se le agregó sucesivamente MeI (0.3 mL, 4.8 mmol) y NaH (60%, 9.5 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 15 min. En este punto la reacción se apagó con 1.5 mL de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por
15 cromatografía de vaporización instantánea (0-35% acetato de etilo en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 645.44 (M+H).

Ejemplo 34-B. a) (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-

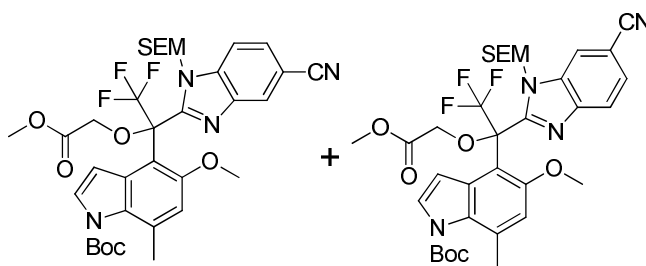
ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 24-B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.76 - 13.01 (m, 1 H) 11.06 (br. s., 1 H) 8.27 (s) 7.82 - 7.92 (m) 7.50 - 7.66 (m, 2 H) 7.36 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.65 - 6.79 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₇F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 415.1379, encontrado 415.1376.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 5.8 min) y (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 7.5 min).

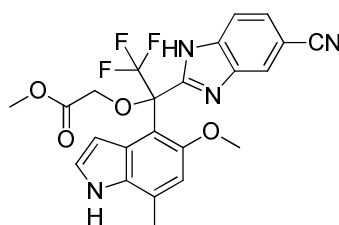
Ejemplo 35

Ejemplo 35-A. (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 33-A) (500 mg, 0.79 mmol) en DMF (8 mL), se le agregó NaH (60%, 95 mg, 2.38 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se le agregó 2-bromoacetato de metilo (0.26 mL, 2.38 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a 50 °C por 3 horas. La reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat. La mezcla se diluyó con 80% EtOAc en heptano. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por FCC, eluyendo con heptano/EtOAc (0-40%) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 703.1 (M+H).

Ejemplo 35-B. a) (±)-2-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo



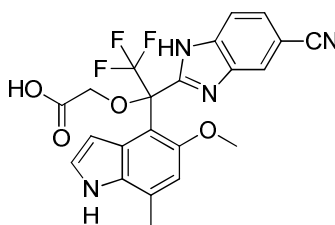
Una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (510 mg, 0.711 mmol) se disolvió en HCl 1.25 N en MeOH (8.6 mL, 10.75 mmol), y se agitó a 60 °C por 7 horas. La mezcla de reacción se concentró después a sequedad, se disolvió en EtOAc, se basificó con una solución acuosa de

NH₄OH al 15% a 0 °C, y se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante FCC, eluyendo con heptano/EtOAc (0-60% de EtOAc) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 11.86 (br. s., 1 H) 10.15 (br. s., 1 H) 7.54 - 8.07 (m) 7.48 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 3.92 - 4.05 (m, 1 H) 3.30 - 3.45 (s, 3 H) 2.97 - 3.13 (s, 3 H) 2.35 - 2.46 (s, 3 H) HRMS calc. para C₂₃H₁₉F₃N₄O₄ (M+H)⁺ 473.1437, encontrado 473.1438.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® IA con 25% isopropanol en CO₂, para producir (+) o (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo (*t_r* = 2.4 min) y (-) o (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo (*t_r* = 3.5 min).

Ejemplo 35-C. Acido (+) y (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético

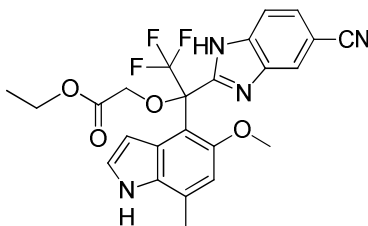


El (+) o (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo (*t_r* = 2.4 min – del Ejemplo 35-B) (116 mg, 0.246 mmol) se disolvió en THF (1.2 mL) y se le agregó MeOH (1.2 mL). Se le agregó una solución acuosa 3N de NaOH (0.45 mL, 1.35 mmol). La reacción se agitó a 40 °C por 1 hora. En este punto la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por RP-HPLC (HC-A) para proveer el ácido (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético.

El (-) o (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo (*t_r* = 3.5 min – del Ejemplo 35-B) (110 mg, 0.233 mmol) se disolvió en THF (1.2 mL) y MeOH (1.2 mL). Se le agregó una solución acuosa de NaOH 3N (0.45 mL, 1.35 mmol). La reacción se agitó a 40 °C por 1 hora. En este punto la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por RP-HPLC (HC-A) para proveer ácido (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético.

¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 10.13 (br. s., 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=2.53 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 4.29 (d, *J*=16.17 Hz, 1 H) 3.97 (d, *J*=16.17 Hz, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₁₇F₃N₄O₄ (M+H)⁺ 459.1275, encontrado 459.1283.

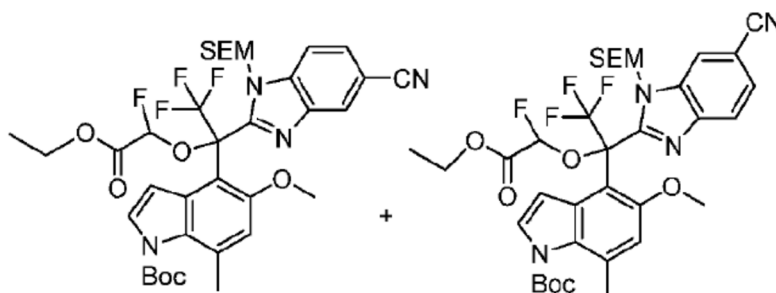
Ejemplo 35-D. (+) o (-)-2-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de etilo



El (+) o (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo (*t_r* = 3.5 min – del Ejemplo 35-B) (54 mg, 0.114 mmol) se disolvió en etanol (2.0 mL). Esta solución se añadió a una mezcla de cloruro de acetilo (1.0 mL) en etanol (20.0 mL) a 0 °C. Esta mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La solución de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato

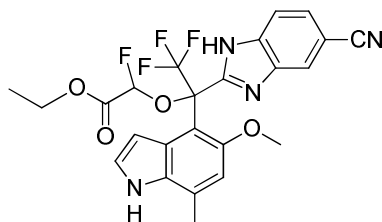
de sodio y la mayor parte del etanol se eliminó al vacío. La mezcla de reacción resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Este material se purificó usando FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-60%), para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.89 (br.s., 1H) 11.09 (br. s., 1 H) 8.26 (s, 1 H) 7.83 - 8.06 (m, 1 H) 7.49 - 7.73 (m, 1 H) 7.38 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.91-6.96 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 3.98 - 4.36 (m, 2 H) 3.73 - 3.97 (m, 2 H) 3.04-3.06 (s, 3 H) 2.47-2.50 (s, 3 H) 0.97 - 1.08 (m, 3 H) HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H)⁺ 487.1548, encontrado 487.1576.

Ejemplo 35-E. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



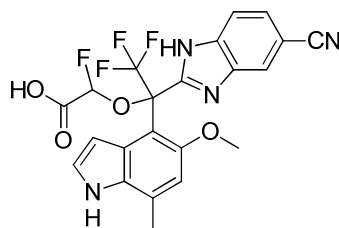
A una solución de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 33-A) (100 mg, 0.159 mmol) en DMF (1 mL), se le agregó NaH (60%, 19 mg, 0.476 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se le agregó 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (0.056 mL, 0.476 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a 50 °C por 3 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl ac. sat. La mezcla se diluyó con 80% EtOAc en heptano. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-40%) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 735.5 (M+H).

Ejemplo 35-F. (\pm)-2-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2-fluoroacetato de etilo



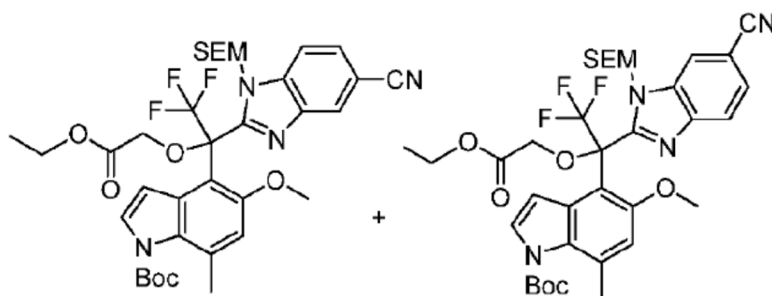
A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetoxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 35-E) (94mg, 0.128 mmol) en diclorometano (2.0 ml) a 0 °C se le agregó SnCl_4 (1.0 M en DCM, 1.279 mL, 1.279 mmol); esta mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, seguido por calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1.0 h más. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/solución saturada de bicarbonato de sodio, después de lo cual se formó una emulsión. Las dos capas se filtraron sobre un tapón de Celite® y después se regresaron al embudo de separación como dos capas distintas. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-100%) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 505.2 (M+H).

Ejemplo 35-G. Acido (\pm)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2-fluoroacético



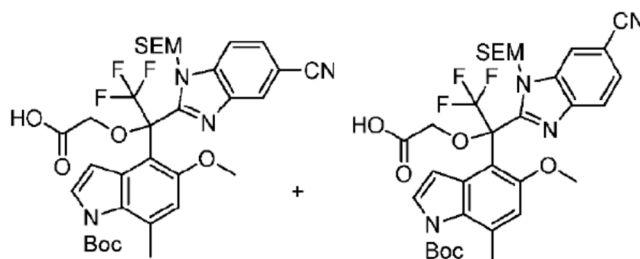
5 A una solución de (\pm)-2-(1-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etoxi)-2-fluoroacetato de etilo (Ejemplo **35-F**) (60 mg, 0.119 mmol) en THF (1.0 mL), agua (1.0 mL) y MeOH (0.20 mL), se le agregó LiOH (25mg, 0.595 mmol), y esta mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se dividió
 10 entre EtOAc y solución fría de HCl 1N y las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Este material se purificó por FCC, eluyendo con diclorometano/MeOH (0-10%) para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.03 (br.s., 1 H) 10.96 (br.s., 1H), 8.17 - 8.34 (br.s., 1 H) 7.78 - 7.97 (br.s., 1 H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.19-7.29 (m, 1 H) 7.00 - 7.02 (br.s., 1 H) 6.74-6.79 (br.s., 1 H), 6.65 (s., 1H), 4.87-5.37 (m, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 477.1141, encontrado 477.1154.

Ejemplo 35-H. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



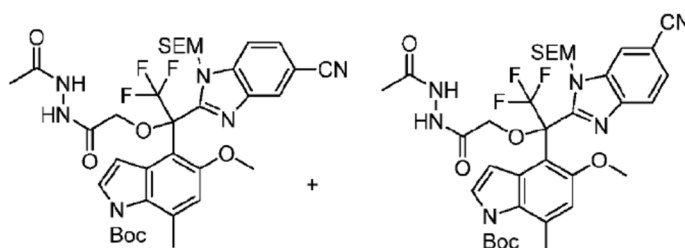
15
 20 A una solución de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **33-A**) (506 mg, 0.80 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó NaH (60%, 96 mg, 2.41 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se le agregó 2-bromoacetato de etilo (0.267 mL, 2.41 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a 50 °C por 3 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl ac. sat. La mezcla se diluyó con 80% EtOAc en heptano. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-40%), para proveer la mezcla de los
 25 compuestos del título. MS (ESI+) m/z 717.4 (M+H).

Ejemplo 35-I. Acido (\pm)-2-(1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético y ácido (\pm)-2-(1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético



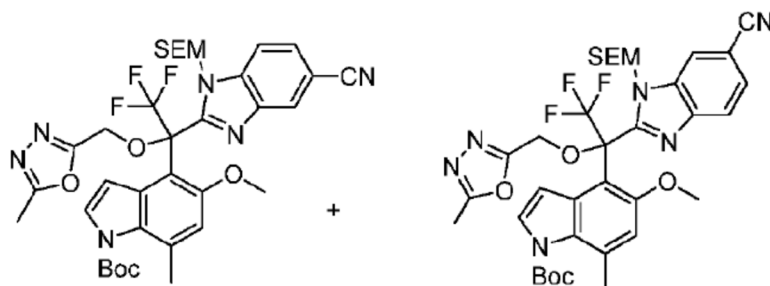
A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (528 mg, 0.737 mmol) en THF (3.0 mL), agua (3.0 mL) y EtOH (0.25 mL), se le agregó LiOH (155 mg, 3.68 mmol), y esta mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre EtOAc y solución fría de HCl 1N y las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Este material se usó sin purificación adicional para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 689.4 (M+H).

- 10 **Ejemplo 35-J.** (\pm)-4-(1-(2-(2-Acetilhidrazinil)-2-oxoetoxi)-1-5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoetoxi)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



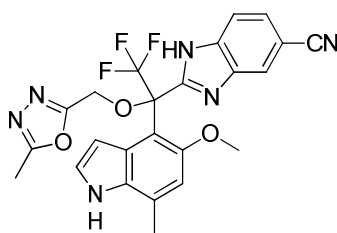
- 15 A una solución de ácido (\pm)-2-(1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético y ácido (\pm)-2-(1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético (Ejemplo 35-I) (100 mg, 0.145 mmol) en DMF (1.0 mL) se le agregó acetohidrazida (27 mg, 0.218 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (30 mg, 0.218 mmol), diisopropiletilamina (0.051 mL, 0.29 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42 mg, 0.218 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución fría de HCl 1N y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, para producir la mezcla de los compuestos del título. El material se usó como tal para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 745.5 (M+H).

- 25 **Ejemplo 35-K.** (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de (\pm)-4-(1-(2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoetoxi)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoetoxi)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **35-J**) (108 mg, 0.145 mmol) en THF (2.0 mL) se le agregó *N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (70 mg, 0.290 mmol). Esta mezcla se agitó y se calentó a 60 °C por 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-100%), para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 727.4 (M+H).

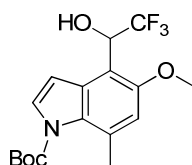
Ejemplo 35-L. (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución del compuesto (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **35-K**) (38 mg, 0.051 mmol) en diclorometano (1.0 mL) a 0 °C, se le agregó una solución de SnCl₄ 1.0 M en diclorometano (0.51 mL, 0.51 mmol). Esta mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1.0 h más. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, y las capas se pasaron sobre Celite® y después se separaron. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó usando FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-100%), para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.00 (br. s., 1 H) 11.10 (br. s., 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.82 - 7.93 (m, 1 H) 7.49 - 7.64 (m, 1 H) 7.36 (t, $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.68 (br. s., 1H) 4.47-4.82 (m, 2 H) 3.11 (s, 3H) 2.40 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₄H₁₉F₃N₆O₃ (M+H)⁺ 497.1535, encontrado 497.1504.

Ejemplo 36

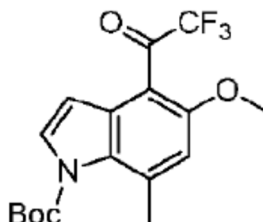
Ejemplo 36-A. (\pm)-5-Metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **19-D**) (0.44 g, 1.52 mmol) en THF (7.24 mL), se le agregó trimetil(trifluorometil)silano (0.71 mL, 4.56 mmol) y después TBAF (1M en THF, 4.56 mL,

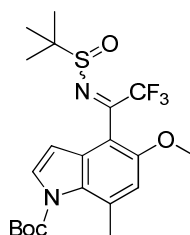
4.56 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. y salmuera, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-70% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 360.1 (M+H).

5 **Ejemplo 36-B. 5-Metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



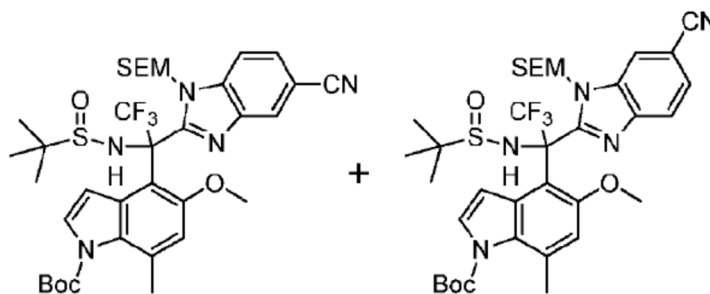
10 A una solución de (±)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.46 g, 1.28 mmol) en DCM (13 mL), se le agregó peryodinano de Dess-Martin (0.814 g, 1.920 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ ac. y tiosulfato de sodio acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 358.3 (M+H).

Ejemplo 36-C. (±)-4-(1-((*ter*-Butilsulfinil)imino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



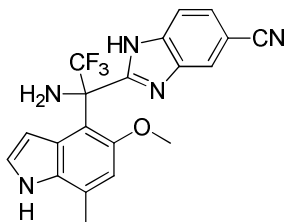
15
20 A una solución de 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.45 g, 1.26 mmol) y 2-metil-2-propanosulfonamida (0.46 g, 3.78 mmol) en tolueno (12.6 mL), se le agregó Zr(O-*t*-Bu)₄ (2.52 mL, 6.30 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 461.3 (M+H).

25 **Ejemplo 36-D. (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



5 A una solución de una mezcla de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (0.62 g, 2.26 mmol) en THF (10 mL), se le agregó LDA en heptano/THF/etilbenceno (1.8M, 1.13 mL, 2.03 mmol) a -78 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min, se le agregó una solución de (±)-4-(1-((*ter*-butil sulfínil)imino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.52 g, 1.129 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se agitó por 2 minutos y después se diluyó sucesivamente con MeOH (2 mL), NH₄Cl ac. sat. (10 mL), salmuera (10 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano), para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 734.4 (M+H).

Ejemplo 36-E. a) (±)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

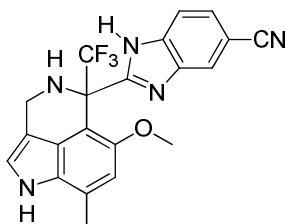


15 Una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.50 g, 0.68 mmol) se disolvió en HCl 1.25M en MeOH (10.9 mL, 13.63 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (6.81 mL) y se le agregó Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.4 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 11.19 (br. s., 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 7.78 (d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.69 (dd, *J*=8.46, 1.52 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 3.77 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₆F₃N₅O (M+H)⁺ 400.138, encontrado 400.1385.

b) (+) y (-)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.6 min) (p.f. = 255 °C, cristalizado de una mezcla 1.5:1 de EtOH:H₂O) y (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.2 min).

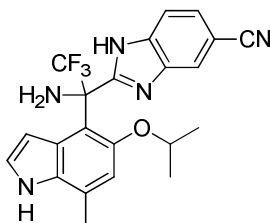
Ejemplo 36-F. (+)-2-(6-Metoxi-8-metil-5-(trifluorometil)-1,3,4,5-tetrahidropirrololo[4,3,2-*de*]isoquinolin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se aisló de la mezcla de reacción llevada al Ejemplo **36-E b** (-), que se sintetizó como se describe en los Ejemplos **36-A a 36-E**, usando (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida en el Ejemplo **36-C**, como un producto menor (< 1% rendimiento) usando SFC con una columna Whelk-O (*R,R*) (25% IPA en CO₂), seguido por cromatografía de vaporización instantánea (0-60% EtOAc:DCM). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.36 - 12.51 (m, 1 H) 10.84 (s, 1 H) 8.15 - 8.28 (m) 7.84 (m) 7.75 (m) 7.54 (dd, *J*=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 7.47 (m) 7.14 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅O (M + H)⁺ 412.1385, encontrado 412.1382.

Ejemplo 37

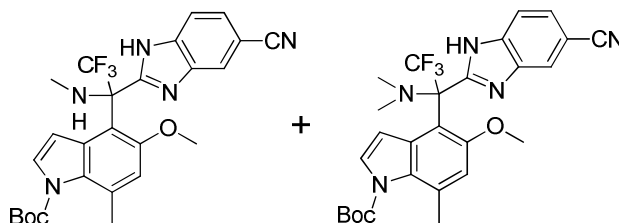
(±)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó como se describe en los Ejemplos **36-A a 36-E**, partiendo de 4-formil-5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **19-G**). ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.03 (br.s, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.25 (app d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.32 (br.s, 1 H) 4.65 - 4.58 (m, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 0.96 (d, *J*=5.94 Hz, 3 H) 0.82 (d, *J*=5.94 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀F₃N₅O (M+H)⁺ 428.1687, encontrado 428.1696.

Ejemplo 38

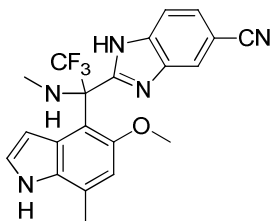
Ejemplo 38-A. (±)-4-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **33-A**) (1.27 g, 2.014 mmol) se le agregó HCl 1.25 M en MeOH (16.11 mL, 20.14 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 40 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se disolvió en CHCl₃ (40 mL), después se le agregó cloruro de tionilo (1.47 mL, 20.14 mmol) y DMF (0.5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. En este punto la reacción se disolvió en

- 5 metilamina al 33% en EtOH (25 mL, 201 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer (\pm)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo. MS (ESI+) *m/z* 514.3 (M+H). Además, también se aisló (\pm)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo. MS (ESI-) *m/z* 526.3 (M-H).

Ejemplo 38-B. a) (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

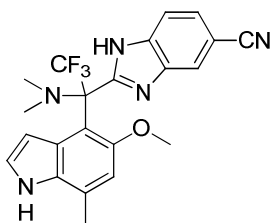


- 10 A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.87 g, 1.69 mmol) en MeOH (16.94 mL) a temperatura ambiente, se le agregó Cs₂CO₃ (2.76 g, 8.47 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 2.5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con NH₄Cl ac. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por
- 15 cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 11.14 (br. s., 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 7.72 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.64 (dd, *J*=8.40, 1.45 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 5.56 (br. s., 1 H) 3.57 (br. s., 3 H) 2.31 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈F₃N₅O (M+H)⁺ 414.1542, encontrado 414.1542.

b) (+) y (-)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

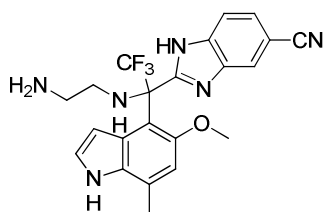
- 20 La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 20% MeOH (0.2% DEA) en CO₂, para producir (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.7 min) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.1 min).

- 25 **Ejemplo 38-C. (\pm)-2-(1-(Dimetilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



- El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo, siguiendo un método similar al Ejemplo 38-B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.20 - 12.40 (m, 1 H) 10.97 (br. s., 1 H) 8.22 (m) 7.80 - 7.91 (m) 7.50 - 7.64 (m) 7.33 (br. s., 1 H) 7.02 (br. s., 1 H) 6.72 (s, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 2.48 (br. s., 3 H) 2.28 (s, 6 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀F₃N₅O (M+H)⁺ 428.1698, encontrado 428.1695.
- 30

Ejemplo 38-D. a) (\pm)-2-(1-((2-Aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



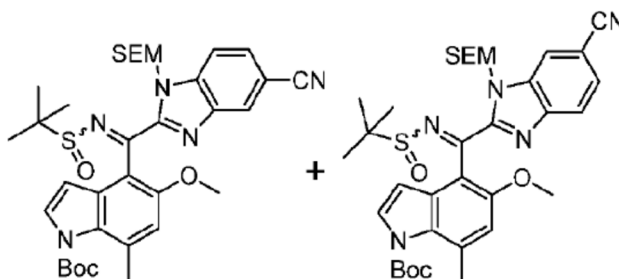
El compuesto del título se sintetizó como se muestra en la secuencia de los Ejemplos **38-A** y **B**. Se usó etilendiamina en lugar de metilamina en el Ejemplo **38-A**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 11.04 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.14 (br. s., 1 H) 6.84 (s, 1 H) 3.52 (br. s., 3 H) 2.72 - 2.95 (m, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.14 - 2.31 (m, 1 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₁F₃N₅O (M+H)⁺ 443.1807, encontrado 443.1793.

b) (+) y (-)-2-(1-((2-Aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® IA con 30% IPA + 5% isopropilamina en CO₂, para producir (-)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.9 min) y (+)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.5 min).

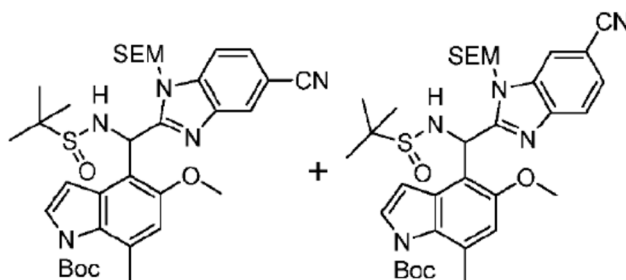
Ejemplo 39

Ejemplo 39-A. (±)-4-(((*ter*-Butilsulfinil)imino)(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(((*ter*-Butilsulfinil)imino)(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



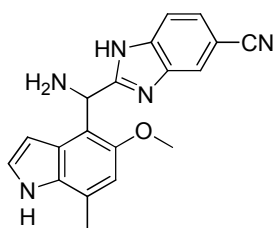
Una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1 g, 1.78 mmol), 2-metilpropanosulfonamida (0.24 g, 1.96 mmol) y Ti(O-*i*-Pr)₄ (3.66 mL, 12.48 mmol), se agitó a 90 °C por 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró y las capas se separaron. La capa orgánica del filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 664.6 (M+H).

Ejemplo 39-B. (±)-4-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 A una mezcla de (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (53 mg, 0.095 mmol) en MeOH (3 mL), se le agregó NaBH₄ (71.5 mg, 1.89 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y se filtró. El filtrado se lavó con H₂O y salmuera, se pasó a través de un separador de fase, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-5% MeOH en DCM), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 666.6 (M+H).

Ejemplo 39-C. a) (±)-2-(Amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



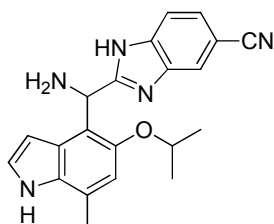
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo, siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo **36-E**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.91 (br. s., 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.19 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.23 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₇N₅O (M+H)⁺ 332.1506, encontrado 332.1507.

b) (+) y (-)-2-(Amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

20 La resolución de los enantiómeros de 2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 10% etanol (0.2% DEA) en heptano, para producir (-) o (+)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 24.09 min) y (+) o (-)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 30.56 min).

Ejemplo 40

(±)-2-(Amino(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

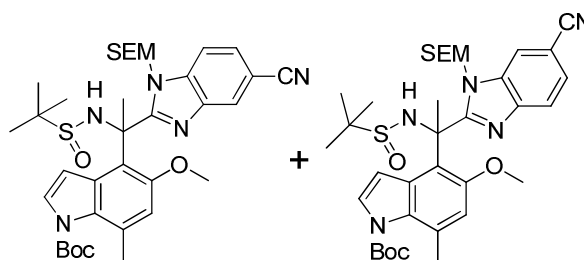


25

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 39 partiendo de 4-formil-5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.85 (br.s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H) 7.48 (app dd, *J*=8.38, 1.45 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H) 6.34 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 4.57 - 4.48 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 1.22 (d, *J*=6.06 Hz, 3 H) 0.83 (d, *J*=6.06 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₁N₅O (M+H)⁺ 360.1819, encontrado 360.1811.

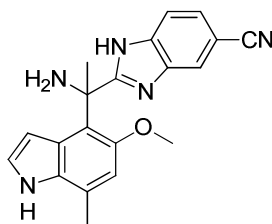
Ejemplo 41

Ejemplo 41-A. (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de una mezcla de (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(((*ter*-butilsulfinil)imino)(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 39-A) (0.46 g, 0.69 mmol) en THF (6.93 mL), se le agregó MeMgCl (3M en THF) (0.69 mL, 2.08 mmol) a 0 °C y se agitó por 30 minutos. La reacción se apagó con NH₄Cl ac. y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI⁺) *m/z* 680.6 (M+H).

Ejemplo 41-B. a) (±)-2-(1-Amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.52 g, 0.76 mmol) se le agregó HCl 1.25 M en MeOH (6.12 mL, 7.65 mmol) y se calentó a 60 °C por 30 minutos. La reacción se concentró y luego se diluyó con MeOH (5 mL). Se le agregó Cs₂CO₃ (4 g, 12.28 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 horas, la reacción estaba completa. La reacción se enfrió entonces y se apagó con 10 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con 50 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea [0-10% (10% hidróxido de amonio en MeOH)-DCM], para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con ~ 5 μL de TFA) δ ppm 11.23 (br. s., 1 H) 8.82 (br. s., 3 H) 7.47 - 7.76 (m, 1 H) 7.35 (t, *J*=2.97 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 5.94 (dd, *J*=3.16, 1.77 Hz, 1 H) 3.50 (s, 3 H) 2.04 - 2.37 (m, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₉N₅O (M+H)⁺ 346.1663, encontrado 346.1663.

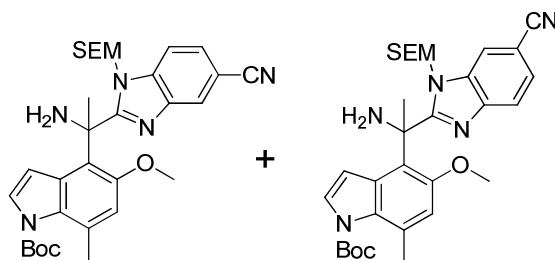
b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-

carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 15% MeOH en CO₂ para producir (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.2min) (p.f. = 201 °C, cristalizado de una mezcla 3:1 de MeOH:H₂O), y (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 7.1 min).

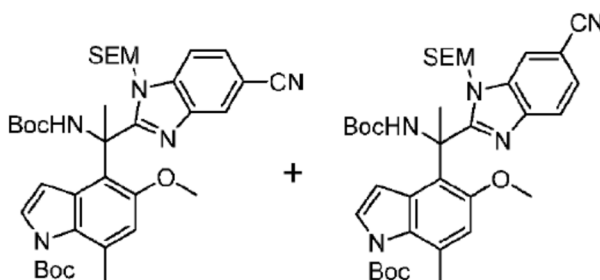
5 Ejemplo 42

Ejemplo 42-A. (±)-4-(1-Amino-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-amino-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



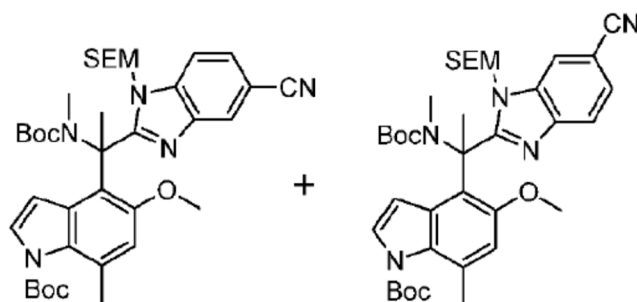
- 10 A una solución de una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.54 g, 0.79 mmol) en MeOH anhidro (1.6 mL) se le agregó HCl 1.25 M en MeOH (3.18 mL, 3.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La reacción se diluyó con MeOH y Na₂CO₃ ac. 2M (6 mL).
 15 La mezcla se concentró para eliminar el MeOH y después la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-10% MeOH en DCM), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 576.5 (M+H).

- Ejemplo 42-B.** (±)-4-(1-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



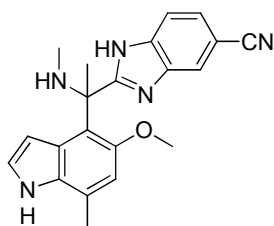
- Una mezcla de (±)-4-(1-amino-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-amino-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.29 g, 0.504 mmol) y Boc₂O (1.099 g, 5.04 mmol) se dejó agitando a 60 °C por 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (0-50% EtOAc en heptano) para obtener los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 676.5 (M+H).

- Ejemplo 42-C.** (±)-4-(1-((*ter*-Butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-((*ter*-Butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 A una mezcla de (±)-4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.3 g, 0.44 mmol) en DMF (4.5 mL), se le agregó NaH (60%, 0.053 g, 1.33 mmol) y después Mel (0.083 mL, 1.33 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó después a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se apagó con 5 mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano), para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) 10 *m/z* 690.5 (M+H).

Ejemplo 42-D. a) (±)-2-(1-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



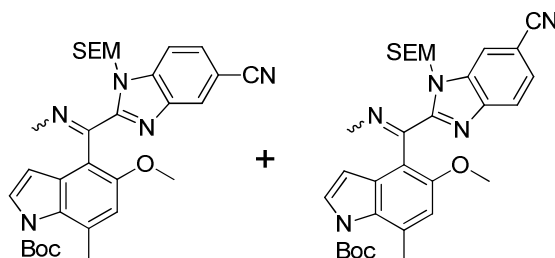
15 Una mezcla de (±)-4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.21 g, 0.304 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (0.61 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le agregó una solución de HCl 4*M* en dioxano (1.52 mL, 6.09 mmol) y la reacción se agitó en el baño de hielo por 5 horas. A la reacción se le agregó MeOH anhidro (0.6 mL) seguido por carbonato de cesio (2.98 g, 9.13 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C por 1 hora. En este punto, la reacción se concentró y se diluyó con una solución acuosa saturada cloruro de amonio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea [0-5% MeOH (que contenía 10% de hidróxido de amonio) en DCM] para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.87 (br. s., 1 H) 7.93 (m) 7.56 (m) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 3.22 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 1.91 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₁N₅O (M+H) 360.1824, encontrado 360.1831.

25 b) (+) y (-)-2-(1-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con etanol al 15% (0.05% DEA) en heptano para producir (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.96 min) y (+)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 9.23 min).

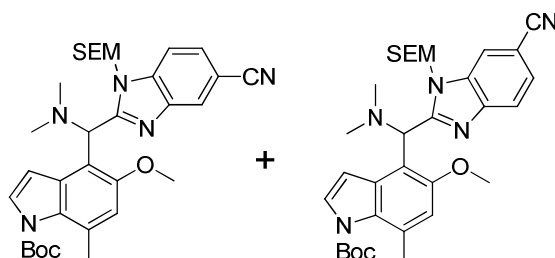
Ejemplo 43

Ejemplo 43-A. (±)-4-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metilimino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metilimino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



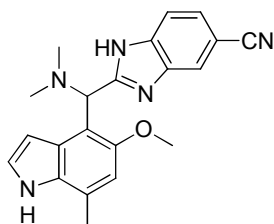
Una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **25-A**) (0.22g, 0.39 mmol) se disolvió en una solución de metilamina 2 M en THF (3.98 mL, 7.96 mmol). Se le agregó isopropóxido de titanio (IV) (0.350 mL, 1.194 mmol) a 0 °C. La reacción se retiró entonces del baño de hielo y se dejó agitando durante 15 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se apagó con salmuera y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-30% EtOAc en heptano) para proveer la mezcla de los compuestos del título. (ESI+) *m/z* 574.4 (M+H).

Ejemplo 43-B. (±)-4-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(dimetilamino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(dimetilamino)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



Una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metilimino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(metilimino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 0.044 mmol) se disolvió en THF (0.44 mL) y se enfrió a 0 °C. A la solución amarilla se le agregó, gota a gota, cloruro de metil-magnesio (3 M, 0.1 mL, 0.30 mmol) y se agitó por 30 minutos. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 590.6 (M+H).

Ejemplo 43-C. (±)-2-((Dimetilamino)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

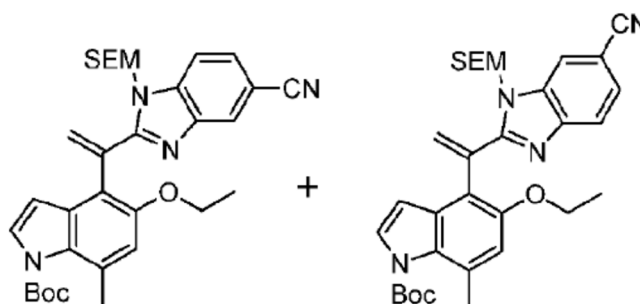


El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(dimetilamino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(dimetilamino)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-

butilo que se describen en el Ejemplo 36-E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.60 (s, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 7.90 (s) 7.54 - 7.60 (m) 7.46 (m) 7.22 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.69 (dd, $J=2.97, 1.96$ Hz, 1 H) 5.38 (s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 2.41 (d, $J=0.63$ Hz, 3 H) 2.22 (s, 6 H). MS (ESI-) m/z 358.2 (M-H).

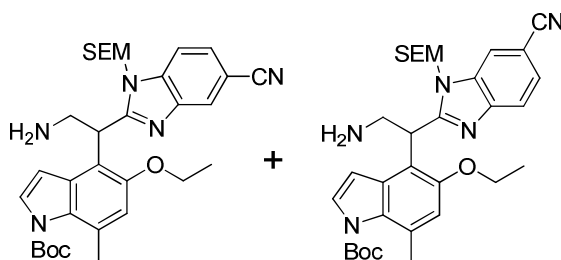
Ejemplo 44

- 5 **Ejemplo 44-A.** 4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)vinil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)vinil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



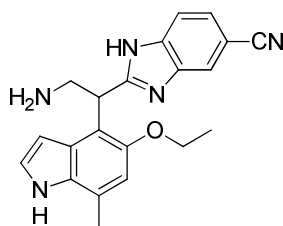
- 10 A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo [sintetizados como en los Ejemplos 24-B, 25-A y 26-A partiendo de 5-etoxi-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 19-F)] (0.37 g, 0.65 mmol) en DCM (6.48 mL), se le agregó DMAP (7.92 mg, 0.065 mmol) y TEA (4.52 mL, 32.4 mmol). En este punto, la reacción se enfrió a 0 °C y se le agregó MsCl (2.021 mL, 25.9 mmol), y la reacción se agitó en un baño de hielo por 10 minutos. La reacción se diluyó luego con agua y EtOAc. Las capas se separaron y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer una mezcla de los compuestos del título. (ESI+) m/z 573.5 (M+H).

- 20 **Ejemplo 44-B.** (\pm)-4-(2-Amino-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(2-amino-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



- 25 A una mezcla de 4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)vinil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)vinil)-5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.28 g, 0.489 mmol) se le agregó amoniaco 7 N en MeOH (4.89 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 80 °C por 15 horas. La reacción se concentró para proveer una mezcla de los compuestos del título. (ESI+) m/z 590.6 (M+H).

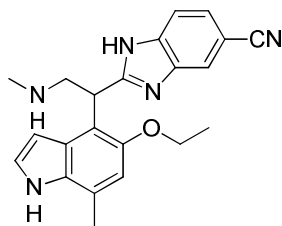
Ejemplo 44-C. (\pm)-2-(2-Amino-1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 El compuesto del título se obtuvo de una mezcla de (\pm)-4-(2-amino-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-5-etoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(2-amino-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-5-etoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo que se describen en el Ejemplo 24-B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.87 (br. s., 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 1 H) 7.12 (t, $J=2.65$ Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.34 (br. s., 2 H) 4.86 (dd, $J=8.08, 5.56$ Hz, 1 H) 3.98 - 4.08 (m, 1 H) 3.89 (dd, $J=9.35, 7.07$ Hz, 1 H) 3.66 (dd, $J=12.63, 8.08$ Hz, 1 H) 3.03 (dd, $J=12.63, 5.56$ Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.16 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ (M+H) 360.1824, encontrado 360.1823.

Ejemplo 45

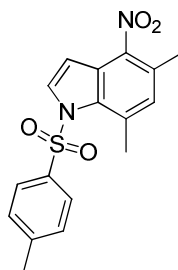
10 (\pm)-2-(1-(5-Etoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-2-(metilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 44, usando metilamina (2 M en THF) en lugar de amoniaco en el Ejemplo 44-B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.08 (br. s., 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.46 - 7.65 (m) 7.24 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.25 (dd, $J=8.72, 5.43$ Hz, 1 H) 3.94 - 4.15 (m, 2 H) 3.87 (dd, $J=9.22, 7.20$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 0.98 - 1.16 (m, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ (M+H) $^+$ 374.1976, encontrado 374.1978.

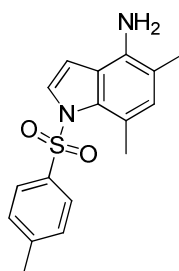
Ejemplo 46

Ejemplo 46-A. 5,7-Dimetil-4-nitro-1-tosil-1H-indol

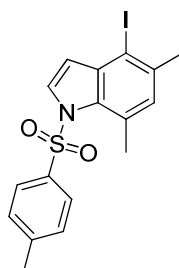


20 A una solución de 5,7-dimetil-4-nitro-1H-indol (CAS; 1190314-35-2, 10 g, 52.6 mmol) en DMF (200 mL) se le agregó en porciones NaH (3.2 g, 60% en aceite mineral, 79 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C. A la suspensión roja se le agregó TsCl (15.0 g, 79 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 22 h. En este punto, la reacción se apagó con una solución acuosa semisaturada de KHSO_4 . La mezcla se diluyó con H_2O , y después toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h. El sólido resultante se recogió por filtración. El sólido pardo obtenido se lavó sucesivamente con H_2O , MeOH y heptano. El sólido se secó para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 345.1 (M+H).

25

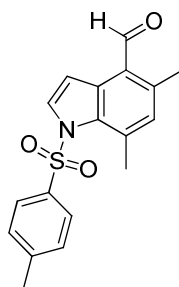
Ejemplo 46-B. 5,7-Dimetil-1-tosil-1H-indol-4-amina

5 A una solución de 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1H-indol (17 g, 49.4 mmol) en MeOH (50 mL)/EtOAc (300 mL) se le agregó Zn (16.1 g, 247 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C. A la suspensión se le agregó, gota a gota, AcOH (30 mL) durante 30 min, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 h. El matraz se retiró del baño de hielo y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 18.5 h. La mezcla de reacción se vació en una mezcla de Celite® /NaHCO₃ ac. 5%/ EtOAc, y después la mezcla básica se agitó vigorosamente por 0.5 h. La mezcla se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ ac. 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin la necesidad de más purificación. MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H).

Ejemplo 46-C. 4-Yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol

15 A una suspensión de 5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-amina (7.70 g, 24.5 mmol) en H₂O (80 mL)/EtOAc (150 mL) se le agregó HCl ac. conc. (4.3 mL, 49.0 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C. A la suspensión se le agregó gota a gota una solución de NaNO₂ (2.0 g, 29.4 mmol) en H₂O (20 mL) durante 15 min, manteniendo la temperatura por abajo de 5 °C. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a 0 °C por 1h. A la mezcla se le agregó gota a gota una solución de KI (12.2 g, 73.5 mmol) en H₂O (20 mL) durante 15 min, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1h. La reacción se apagó con una solución acuosa semisaturada de Na₂S₂O₃, y después toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, y después las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con Et₂O, y después el sólido se recogió por filtración para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

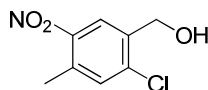
Ejemplo 46-D. 5,7-Dimetil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído



5 A una solución de 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (950 mg, 2.1 mmol) y DMF (0.33 mL, 4.2 mmol) en éter de ciclopentil-metilo (22 mL), se le agregó *n*-butil-litio en hexano (2.2 M, 1.3 mL, 2.8 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, se le agregó más *n*-butil-litio en hexano (2.2 M, 0.19 mL, 0.42 mmol). Después de agitar durante 15 min, la reacción se apagó con MeOH (2 mL) y NaHSO₄ ac. 1M (4.5 mL), y se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio un residuo que se purificó por FCC [(10%DCM/heptano)/(20%EtOAc/DCM) = 100/0 to 50/50] para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

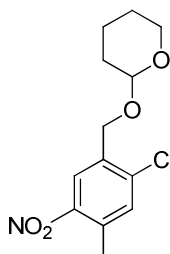
10 Ejemplo 47

Ejemplo 47-A. (2-Cloro-4-metil-5-nitrofenil)metanol



15 A una solución de ácido 2-cloro-4-metil-5-nitrobenzoico (CAS; 101580-96-5, 15 g, 69.6 mmol) y trietilamina (11.1 mL, 80 mmol) en THF (200 mL) se le agregó 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il carbonocloridato (19.2 g, 80 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1h. El sólido blanco resultante se filtró a través de Celite®. El sólido se lavó con THF (20 mL). Al filtrado se le agregó NaBH₄ (3.2 g, 83 mmol) a 0 °C, seguido por H₂O (50 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5h, y después se agitó a temperatura ambiente por 1.25h. La reacción se apagó con una solución semisaturada de KHSO₄. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró a través de una almohadilla de sílice. La torta de SiO₂ se lavó con EtOAc. El residuo se concentró y después se trituró con heptano. El sólido resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetronitrilo-*d*₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

Ejemplo 47-B. (±)-2-((2-Cloro-4-metil-5-nitrobenzil)oxi)-tetrahidro-2*H*-pirano

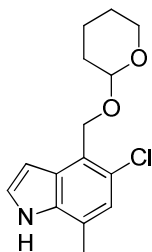


25 A una solución de (2-cloro-4-metil-5-nitrofenil)metanol (23 g, 114 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-piran (20.9 mL, 228 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) se le agregó *p*-toluenosulfonato de piridinio (5.7 g, 22.8 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 11h. La reacción se apagó con NaHCO₃ ac. 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 96/4, isocrático) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8.10 (s,

30

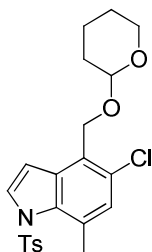
1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, $J=13.64$ Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, $J=13.64$ Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 4H).

Ejemplo 47-C. (\pm)-5-Cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)-1H-indol



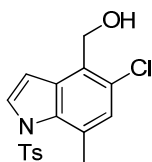
- 5 A una suspensión de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 200 mL, 200 mmol) se le agregó, gota a gota, (\pm)-2-((2-cloro-4-metil-5-nitrobencil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (14 g, 49.0 mmol) en THF (40 mL) por abajo de -20 °C. Después de terminar la adición, el matraz se retiró del baño de hielo con agitación. Después de 2h, la mezcla de reacción se enfrió a menos de -20 °C. La reacción se apagó con MeOH manteniendo la temperatura por abajo de 0 °C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O . La mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de Celite® se lavó con CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Para fines analíticos, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 [heptano/(30% EtOAc en CH_2Cl_2)] = 69/31] para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, $J=11.12$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=11.10$ Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.59 (m, 4H)

Ejemplo 47-D. (\pm)-5-Cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol



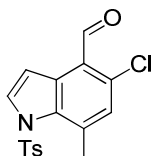
- 20 A una solución de (\pm)-5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)-1H-indol (8.95 g, 32 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL), a 0 °C se le agregó NaOH (2.56 g, 64.0 mmol), seguido por trietilbencilcloruro de amonio (0.729 g, 3.20 mmol) y TsCl (12.20 g, 64.0 mmol). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente. Después de 17h, se le agregó más NaOH (1.28 g, 32.0 mmol) y TsCl (6.10 g, 32.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , y se agitó vigorosamente por 1h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y después se filtró. La concentración del filtrado dio el producto crudo, que se purificó por FCC [heptano/(30% EtOAc en CH_2Cl_2)] = 82/18, después 79/21], para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7.84 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=11.37$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=11.37$ Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.58 (m, 4H).

Ejemplo 47-E. (5-Cloro-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metanol



Una solución de (±)-5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol (4.1 g, 9.5 mmol) y TsOH.H₂O (359 mg, 1.9 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente por 21h. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

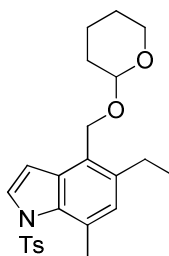
Ejemplo 47-F. 5-Cloro-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído



A una solución de (5-cloro-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metanol (3.3 g, 9.5 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (8.3 mL, 47.3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL)/DMSO (1 mL) se le agregó SO₃.Py (4.5 g, 28.4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 2.5h, y después se agitó a temperatura ambiente por 15h. La reacción se apagó con MeOH. La mezcla se agitó por 1h. La mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se diluyó con H₂O y después el sólido resultante se recogió por filtración. El residuo resultante se trituró con MeOH para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

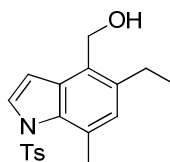
Ejemplo 48

Ejemplo 48-A. (±)-5-Etil-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol



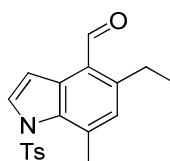
A una suspensión de (±)-5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol (Ejemplo 47-D) (200 mg, 0.46 mmol), carbonato de cesio (601 mg, 1.8 mmol), etil trifluoroborato de potasio (125 mg, 0.92 mmol) en dioxano (3 mL)/H₂O (0.3 mL), se le agregó Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.092 mmol) y Ru-Phos (CAS 787618-22-8, 86 mg, 0.18 mmol) y después la mezcla se agitó a 90 °C por 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/2) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.75 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.90 (d, *J*=11.24 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=11.24 Hz, 1H), 4.61 - 4.64 (m, 1H), 3.79 - 3.92 (m, 1H), 3.41 - 3.54 (m, 1H), 2.71 (q, *J*=7.58 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.56 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.56 (m, 4H), 1.16 (t, *J*=7.58 Hz, 3H).

Ejemplo 48-B. (5-Etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metanol



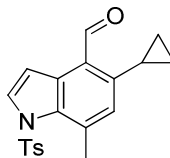
5 El compuesto del título se sintetizó por desprotección de (±)-5-etil-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol que se describen en el Ejemplo 47-E. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.76 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.91 - 6.93 (m, 1H), 4.76 (d, *J*=5.31 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=5.37 Hz, 1H), 2.72 (q, *J*=7.58 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.17 (t, *J*=7.58 Hz, 3H).

Ejemplo 48-C. 5-Etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído



El compuesto del título se sintetizó por oxidación de (5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metanol como se describe en el Ejemplo 47-F. MS (ESI+) *m/z* 342.1 (M+H).

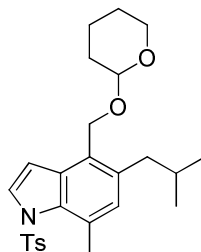
10 Ejemplo 48-D. 5-Ciclopropil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído



El compuesto del título se sintetizó partiendo de 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol como se describe en los Ejemplos 48-A a 48-C, usando ciclopropiltrifluoroborato de potasio en lugar de etiltrifluoroborato de potasio del Ejemplo 48-A. MS (ESI+) *m/z* 354.2 (M+H).

15 Ejemplo 49

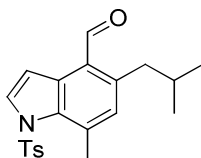
Ejemplo 49-A. (±)-5-Isobutil-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol



20 A una solución de (±)-5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol (Ejemplo 47-D) (2.7 g, 6.2 mmol) en bromuro de isobutil-zinc (II) en THF (0.5 M, 24.9 mL, 12.4 mmol) se le agregó Pd[(*t*-Bu)₃P]₂ (0.5 g, 0.98 mmol), y después la mezcla se agitó a 70 °C por 14h. La mezcla se agitó después a reflujo por 7h. La reacción se diluyó entonces con H₂O y EtOAc. Después, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se dividió. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 88/12) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.74 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 4.90 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 4.60 - 4.64 (m, 1H), 3.81 - 3.91 (m, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=7.33 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.56 - 1.75 (m, 2H), 1.39 - 1.55 (m, 4H), 0.84 - 0.89 (m, 6H).

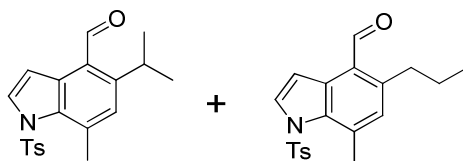
Ejemplo 49-B. 5-Isobutil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



El compuesto del título se sintetizó como se describe en los Ejemplos **47-E** y **47-F** a partir de (±)-5-isobutil-7-metil-4-(((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1*H*-indol. MS (ESI+) *m/z* 370.2 (M+H).

10 Ejemplo 50

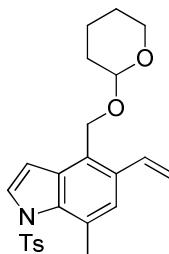
Ejemplo 50-A. 5-Isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído y 7-metil-5-propil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



15 Una mezcla de 5-isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído y 7-metil-5-propil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, aislada como una mezcla 5:1 respectivamente, se sintetizó por medio de una reacción de acoplamiento de 5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **47-F**) con bromuro de isopropil-zinc (II), siguiendo el procedimiento del Ejemplo **49-A**. MS (ESI+) *m/z* 356.2 (M+H).

Ejemplo 51

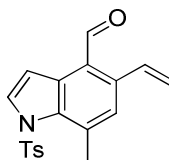
Ejemplo 51-A. (±)-7-Metil-4-(((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-5-vinil-1*H*-indol



20
25 A una suspensión de (±)-5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1*H*-indol (Ejemplo **47-D**) (2.1 g, 4.8 mmol), complejo de piridina y anhídrido vinilborónico (3.5 g, 14.5 mmol) y K₂CO₃ (6.7 g, 48.4 mmol) en tolueno (10 mL)/H₂O (4 mL), se le agregó Pd(OAc)₂ (0.22 g, 0.97 mmol) y S-Phos (CAS; 657408-07-6) (0.80 g, 1.9 mmol), y después la mezcla se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ por 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se dividió. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 95/5 a 7/3) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.78 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.13 (dd, *J*=11.12, 17.43 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J*=1.26, 17.43 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J*=1.26, 11.12 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.56

- 4.66 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 1H), 3.35 - 3.57 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.56 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.56 (m, 4H).

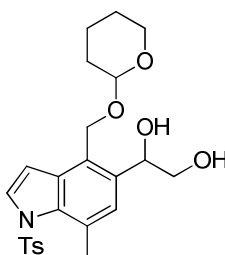
Ejemplo 51-B. 7-Metil-1-tosil-5-vinil-1H-indol-4-carbaldehído



- 5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo los Ejemplos 47-E y 47-F a partir de (±)-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-5-vinil-1H-indol. MS (ESI+) m/z 340.1 (M+H).

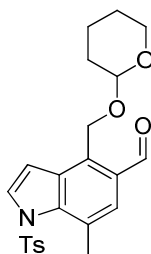
Ejemplo 52

Ejemplo 52-A. (±)-1-(7-Metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)etano-1,2-diol



- 10 A una suspensión de (±)-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-5-vinil-1H-indol (1.8 g, 4.2 mmol) en *ter*-BuOH (70 mL)/H₂O (70 mL) se le agregó AD-mix-alpha (5 g, 4.2 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24h. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac. y toda la mezcla se agitó por 0.25h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se dividió. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.
- 15 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH = 94/6) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 5.14 (dd, *J*=3.92, 6.95 Hz, 1H), 4.69 - 5.03 (m, 3H), 4.52 - 4.68 (m, 2H), 3.74 - 3.92 (m, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 - 1.74 (m, 6H).

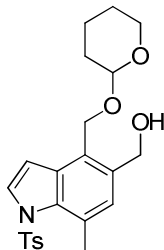
Ejemplo 52-B. (±)-7-Metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-carbaldehído



- 20 A una suspensión de (±)-1-(7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)etano-1,2-diol (238 mg, 0.52 mmol) en THF (5 mL)/H₂O (1 mL) se le agregó NaIO₄ (443 mg, 2.1 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1.25h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La bicapa se dividió. La fase orgánica se lavó con solución semisaturada de Na₂S₂O₃, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título sin necesidad de más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 4.69 - 4.76 (m, 1H), 3.68 - 3.81 (m, 1H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 2.52 (s,
- 25

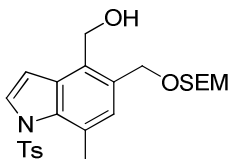
3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 - 1.70 (m, 2H), 1.32 - 1.53 (m, 4H).

Ejemplo 52-C. (±)-(7-Metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol



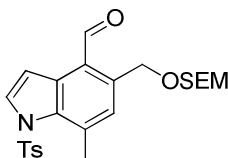
Una suspensión de (±)-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-carbaldehído (221 mg, 0.52 mmol) y NaBH₄ (98 mg, 2.6 mmol) en EtOH (5 mL) se agitó a 0 °C por 0.5h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O, solución acuosa semisaturada de KHSO₄, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, J=3.79 Hz, 1H), 5.01 (t, J=5.56 Hz, 1H), 4.87 (d, J=11.37 Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.37 Hz, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 3H), 3.73 - 3.85 (m, 1H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.51 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.51 (m, 4H).

Ejemplo 52-D. (7-Metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1H-indol-4-il)metanol



A una solución de (±)-(7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (200 mg, 0.466 mmol) y iPr₂EtN (0.16 mL, 0.93 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le agregó SEMCI (0.124 mL, 0.69 mmol), y después la mezcla se agitó a 40 °C por 1h. La mezcla de reacción se concentró (durante la concentración, el grupo THP se separó parcialmente) y luego se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/3) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7.81 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.30 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.30 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.79 (d, J=5.81 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.54 - 3.63 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.80 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 0.82 - 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

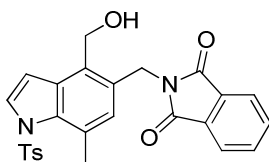
Ejemplo 52-E. 7-Metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1H-indol-4-carbaldehído



El compuesto del título se sintetizó por oxidación de (7-metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1H-indol-4-il)metanol como se describe en el Ejemplo 47-F. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.58 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

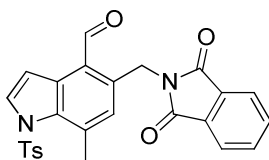
Ejemplo 53

Ejemplo 53-A. 2-((4-(Hidroximetil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-5-il)metil)isoindolino-1,3-diona



5 A una solución de (±)-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (Ejemplo 52-C) (210 mg, 0.49 mmol), ftalimida (144 mg, 0.98 mmol) y PPh₃ (385 mg, 1.47 mmol) en THF (5 mL) se le agregó DIAD (0.29 mL, 1.48 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5h. La reacción se concentró después y se purificó parcialmente por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc =1/0 a 6/4). Una solución del residuo resultante y HCl 4M en dioxano (4 mL) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 0.5h. La mezcla de reacción se vació en NaHCO₃ ac. 5%. La mezcla básica se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (heptano/EtOAc = 6/4 to 3/7) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 - 7.95 (m, 5H), 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.08 (t, *J*=5.31 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.85 (d, *J*=5.31 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

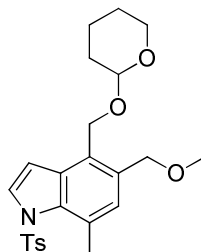
Ejemplo 53-B. 5-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído



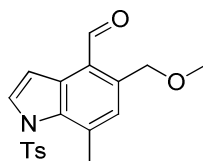
15 Una suspensión de 2-((4-(hidroximetil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-5-il)metil)isoindolino-1,3-diona (180 mg, 0.38 mmol) y MnO₂ (165 mg, 1.9 mmol) en tolueno (20 mL) se agitó a 80 °C por 11h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La torta de Celite® se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado combinado se concentró para producir el compuesto del título, sin la necesidad de más purificación. MS (ESI+) *m/z* 473.1 (M+H).

Ejemplo 54

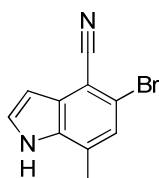
20 **Ejemplo 54-A. (±)-5-(Metoximetil)-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol**



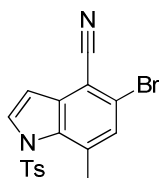
25 A una solución de (±)-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (Ejemplo 52-C) (170 mg, 0.40 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó NaH (31.7 mg, 60% en aceite mineral, 0.79 mmol) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó por 10min. A la mezcla se le agregó MeI (25 uL, 0.40 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó por 2.5h. La reacción se apagó con una solución acuosa semisaturada de KHSO₄, y se diluyó con EtOAc. La bicapa se dividió. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.60 - 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.54 (m, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.51 - 1.78 (m, 2H), 1.34 - 1.51 (m, 4H).

Ejemplo 54-B. 5-(Metoximetil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído

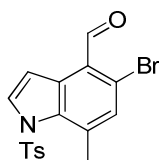
El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-5-(metoximetil)-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1H-indol siguiendo los Ejemplos 47-E y 47-F. MS (ESI+) m/z 358.1 (M+H).

5 Ejemplo 55**Ejemplo 55-A. 5-Bromo-7-metil-1H-indol-4-carbonitrilo**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-metil-5-nitrobenzonitrilo (CAS; 1202858-65-8) como se describe en el Ejemplo 47-C. MS (ES) m/z 233.1, 235.1. (M-H).

10 Ejemplo 55-B. 5-Bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-7-metil-1H-indol-4-carbonitrilo como se describen en el Ejemplo 47-D. MS (ESI-) m/z 387.2, 389.2. (M-H).

Ejemplo 55-C. 5-Bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído

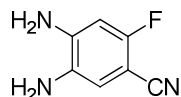
15 A una solución de 5-bromo-7-metil-1H-indol-4-carbonitrilo (3.2 g, 8.2 mmol) en 80 mL de tolueno (80 mL) a -78 °C, se le agregó lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1M, 9.7 mL, 9.7 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C por 30min, y después a -60 °C por 30 min. La reacción se apagó con solución de HCl acuoso 1N (10 mL) a -60 °C, después se calentó a 0 °C. En este punto, se le agregó HCl acuoso 1N (40 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ [heptano / (30% EtOAc en CH₂Cl₂) = 1/0 to 0/1] para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 10.47 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.54 (d,

20

$J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

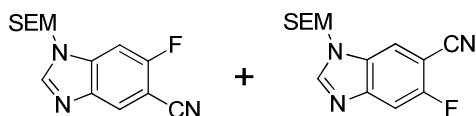
Ejemplo 56 (Intermediario 2)

Ejemplo 56-A. 4,5-Diamino-2-fluorobenzonitrilo



- 5 A una solución de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo (CAS #: 67152-20-9) (5.0 g, 27.2 mmol) en EtOH (100 mL) se le agregó lentamente NH_4OH (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 30 min, después se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 100 mL. El producto amarillo se filtró y se lavó con agua, y después se secó. A una solución del residuo (3.96 g, 22 mmol) en EtOAc (150 mL) y ácido acético (25 mL) se le agregó zinc (14.3 g, 219 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y NH_4OH (100 mL). La mezcla se concentró entonces a alrededor de 100 mL y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con agua, y después se secó para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 152.1 (M+H).

- 15 **Ejemplo 56-B. 6-Fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 5-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

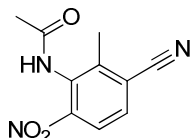


Una solución de 4,5-diamino-2-fluorobenzonitrilo (2.4 g, 15.9 mmol) en ácido fórmico (40 mL) se calentó a reflujo por 2 horas. La reacción se concentró. MS (ESI+) m/z 152.1 (M+H).

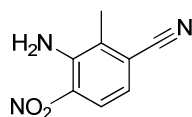
- 20 A una solución del residuo (15.9 mmol) arriba obtenido, en DMF (40 mL), se le agregó NaH (60%, 3.2 g, 79 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. Después se le agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoxi)metilo (3.1 mL, 17.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C otras 2 horas. Se agregó a la mezcla MeOH (20 mL). La mezcla se diluyó con Et_2O . La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. La concentración del filtrado dio un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (0% a 100% EtOAc en heptano) para producir una mezcla de los compuestos del título. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 1H), 8.11 (d, $J=5.56$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.60$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=10.99$ Hz, 4H), 3.50 - 3.65 (m, 4H), 0.83 - 0.96 (m, 4H) -0.06 (s, 18H).

Ejemplo 57 (Intermediario 3)

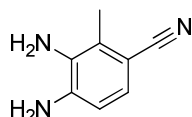
Ejemplo 57-A. N-(3-ciano-2-metil-6-nitrofenil)acetamida



- 30 A una solución de N-(3-ciano-2-metilfenil)acetamida (CAS #: 70946-79-1) (1.8 g, 10.33 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (20 mL) a -10 °C, se le agregó lentamente nitrato de potasio (2.08 g, 20.67 mmol) en 5 mL de ácido sulfúrico concentrado. Después de la adición, la reacción se agitó a -10 °C por 30 min, después a 0 °C por 3.5 h. La mezcla de reacción se vació sobre hielo, y después el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y luego se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 35 1/1) para producir el compuesto del título. MS (ESI-) m/z 218.0 (M-H).

Ejemplo 57-B. 3-Amino-2-metil-4-nitrobenzonitrilo

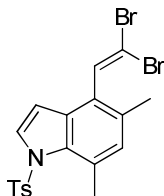
5 A una solución de H₂SO₄ ac. 2N (10 mL) se le agregó *N*-(3-ciano-2-metil-6-nitrofenil)acetamida (0.37 g, 1.7 mmol). La reacción se calentó a 100 °C por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vació en agua helada. El precipitado sólido se recogió por filtración, y después se lavó con agua varias veces para producir el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 176.1 (M-H).

Ejemplo 57-C. 3,4-Diamino-2-metilbenzonitrilo

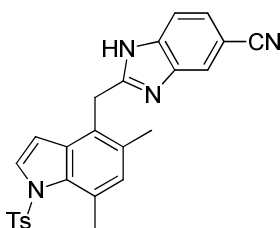
10 A una solución de 3-amino-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (250 mg, 1.41 mmol) en metanol (15 mL), se le agregó complejo de etilendiamina y carbón activado por paladio (255 mg, 3.5%-6.5% Pd, 0.071 mmol). La reacción se agitó a t.a. bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de Celite® se lavó con MeOH. El filtrado recogido se concentró para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 148.0 (M+H).

Ejemplo 58

15 **Ejemplo 58-A. 4-(2,2-Dibromovinil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol**

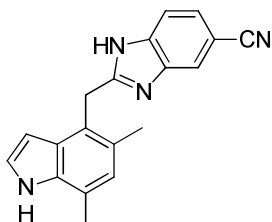


20 A una solución de 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 46-D) (1.5 g, 4.58 mmol) y CBr₄ (3.04 g, 9.16 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se le agregó PPh₃ (3.61 g, 13.74 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 483.9, 485.9, 481.9, 487.1 (M+H).

Ejemplo 58-B. 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

5 Una solución de 4-(2,2-dibromovinil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (130 mg, 0.269 mmol), 3,4-diaminobenzonitrilo (46.6 mg, 0.350 mmol) y DABCO (75 mg, 0.673 mmol) en NMP (0.5 mL) se agitó a 100 °C por 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/3 a 0/1) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 455.2 (M+H).

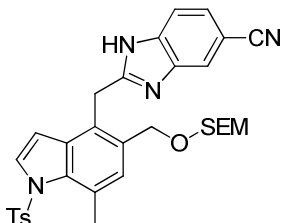
Ejemplo 58-C. 2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



10 Una mezcla de 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (370 mg, 0.814 mmol), KOH (457 mg, 8.14 mmol) e isoamilamina (1.892 mL, 16.28 mmol) en EtOH (15 mL) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 6/1). La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [(5% 2,2,2-trifluoroetanol en CH₂Cl₂)/MeOH = 1/0 a 85/15] para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 11.01 (br. s., 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.67 (br. d, *J*=8.30 Hz, 1 H), 7.62 (br. d, *J*=8.30 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=2.80 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.43 (dd, *J*=1.80, 2.80 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄ (M+H)⁺ 301.1448, encontrado 301.1459.

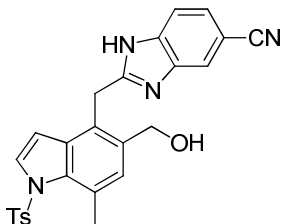
Ejemplo 59

Ejemplo 59-A. 2-((7-Metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 52-A) de forma análoga al Ejemplo 58-B. MS (ESI+) *m/z* 601.3 (M+H).

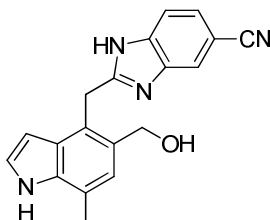
Ejemplo 59-B. 2-((5-(Hidroximetil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



25 A una solución de 2-((7-metil-1-tosil-5-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (133 mg, 0.221 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le agregó BF₃-OEt₂ (0.084 mL, 0.664 mmol) a 0 °C. Toda la

mezcla se agitó a 0 °C por 1.5 h, y después a temperatura ambiente por 2.5 h. La reacción se apagó con NaHCO₃ ac. 5% y se agitó por 0.5h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 471.1 (M+H).

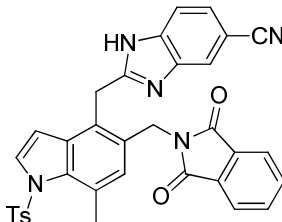
5 **Ejemplo 59-C. 2-((5-(Hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



10 El compuesto del título se sintetizó mediante la desprotección de 2-((5-(hidroximetil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo, de forma análoga al Ejemplo 58-C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 11.10 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J*=1.50, 8.60 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.53 (dd, *J*=1.77, 3.03 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄O (M+H)⁺ 317.1397, encontrado 317.1407.

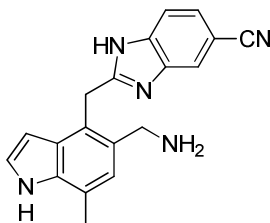
Ejemplo 60

Ejemplo 60-A. 2-((5-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 53-B) de forma análoga al Ejemplo 58-B. MS (ESI+) *m/z* 600.1 (M+H).

Ejemplo 60-B. 2-((5-(Aminometil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



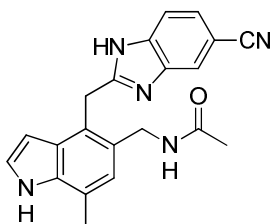
20 Una mezcla de 2-((5-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (60 mg, 0.100 mmol) e hidrazina hidratada (5.01 mg, 0.100 mmol) en EtOH (2 mL) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas por 0.5 h. A la mezcla se le agregó KOH (56.1 mg, 1.001 mmol), y después la mezcla se agitó a 100 °C bajo la irradiación de microondas por 1.75 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂/2,2,2-trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ 2M en MeOH = 94/6) para producir el compuesto

25

del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 11.28 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 3 H), 8.09 (s, 1 H), 7.68 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=1.00, 8.30$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J=2.80$ Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.27 - 4.42 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 316.1557, encontrado 316.1559.

5 Ejemplo 61

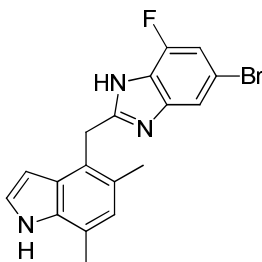
N-((4-((5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)metil)acetamida



A una mezcla de 2-((5-(aminometil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (20 mg, 0.063 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL)/ NaHCO_3 ac. 5% (2 mL) se le agregó cloruro de acetilo (45 μL , 0.634 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con metilamina en EtOH (33%, 2 mL), y después se agitó por 0.5 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2M en MeOH = 94/6) para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 11.16 (br. s., 1 H), 8.47 (t, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=1.00, 8.30$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=2.80, 3.00$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.49 (dd, $J=1.80, 3.00$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.42 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 358.1662, encontrado 358.1660.

Ejemplo 62

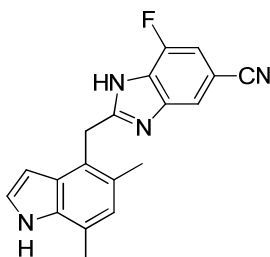
Ejemplo 62-A. 5-Bromo-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol



20

El compuesto del título se sintetizó usando 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (CAS : 517920-69-3) de forma análoga al Ejemplo 58-B. MS (ESI+) m/z 372.0, 374.0 ($\text{M}+\text{H}$).

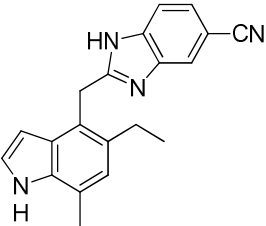
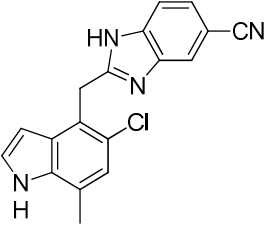
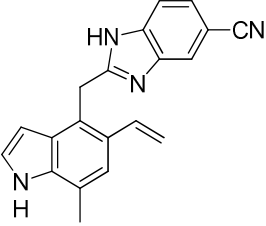
Ejemplo 62-B. 2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

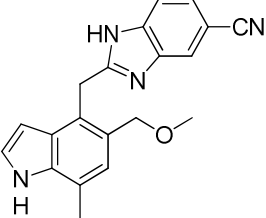
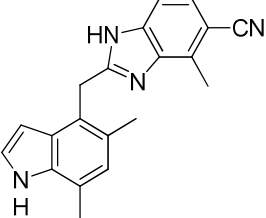
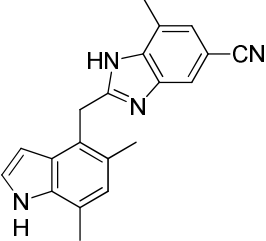


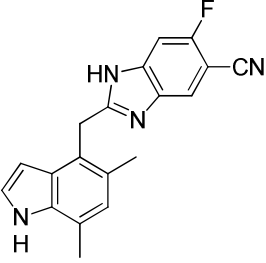
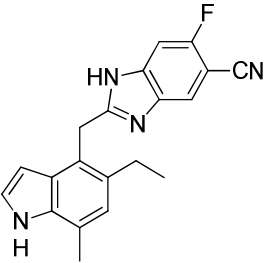
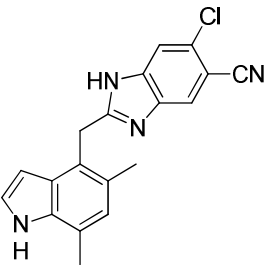
5 Se pesó cianuro de zinc (44 mg, 0.375 mmol) en un matraz de 50 mL, se le agregó una solución desgasificada de 5-bromo-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (45 mg, 0.121 mmol) en DMF (4 mL), seguido por Pd(Ph₃P)₄ (14 mg, 0.012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 2 horas. Se le agregaron porciones adicionales de polvo de zinc, dppf y Pd₂(dba)₃, seguido por calentamiento a 130 °C hasta que no quedara material inicial, determinado por LC-MS. La reacción se diluyó con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, después se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (HC-B) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.98 (br. s., 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.52 - 7.67 (m, 1 H) 7.48 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.46 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H). HRMS calculada para C₁₉H₁₅FN₄(M+H)⁺ 319.1354, encontrado 319.1361.

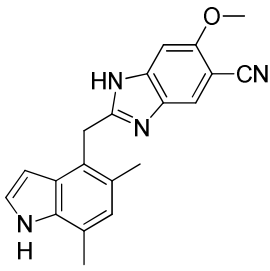
Ejemplo 63

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar al que se describe en el Ejemplo 58, usando los aldehídos y dianilinas apropiadas.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
63-A	 <p>2-((5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.34 (br. s., 1 H), 7.95 (dd, <i>J</i> =0.84, 1.39 Hz, 1 H), 7.67 (dd, <i>J</i> =0.84, 8.50 Hz, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> =1.40, 8.50 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =2.90, 3.03 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.39 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 2.70 (q, <i>J</i> =7.58 Hz, 2 H), 2.48 (d, <i>J</i> =0.63 Hz, 3 H), 1.12 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ (M+H) ⁺ 315.1604, encontrado 315.1601.
63-B	 <p>2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 11.33 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.36 (dd, <i>J</i> =2.50, 2.80 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.48 (dd, <i>J</i> =2.00, 2.50 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H).	calc. para C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ (M+H) ⁺ 321.0902, encontrado 321.0909.
63-C	 <p>2-((5-vinil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ ppm 9.48 (br. s., 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.60 Hz, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =2.80, 3.03 Hz, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =11.12, 17.25 Hz, 1 H), 6.51 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> =1.06, 17.25 Hz, 1 H), 5.18 (dd, <i>J</i> =1.06, 11.12 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₆ N ₄ (M+H) ⁺ 313.1448, encontrado 313.1454.

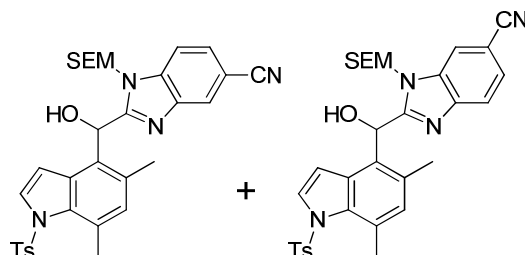
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
63-D	 <p data-bbox="316 705 710 795">2-((5-metoximetil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 11.27 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.77 (br. s., 2 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.51 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 331.1553, encontrado 331.1561.
63-E	 <p data-bbox="316 1146 710 1227">2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-4-metil-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.20 (br. s., 1 H), 10.96 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.45 (m, 2 H), 7.23 (br. s., 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.46 (dd, <i>J</i> =3.2, 1.9 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ (M+H) ⁺ 315.1610, encontrado 315.1614
63-F	 <p data-bbox="316 1597 710 1677">2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-7-metil-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.83 - 10.98 (m, 1 H), 7.58 - 7.81 (m, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.21 (dt, <i>J</i> =13.2, 2.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 6.41 - 6.49 (m, 1 H), 4.41 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 2 H), 2.41 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ (M+H) ⁺ 315.1604, encontrado 315.1610.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
63-G	 <p data-bbox="316 745 703 824">2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 9.26 (br. s., 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =4.42 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =9.85 Hz, 1 H), 7.22 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.45 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.16 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ (M+H) ⁺ 319.1354, encontrado 319.1352.
63-H	 <p data-bbox="316 1216 722 1294">2-((5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 9.17 (br. s., 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =5.68 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =9.85 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.33 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.16 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 2.63 (q, <i>J</i> =7.58 Hz, 2 H), 2.37 (d, <i>J</i> =0.63 Hz, 3 H), 1.02 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ (M+H) ⁺ 333.151, encontrado 333.1512.
63-I	 <p data-bbox="316 1686 675 1765">6-cloro-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.56 (br. s., 1 H), 10.97 (br. s., 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.23 (t, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.45 (dd, <i>J</i> =3.0, 1.8 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ (M+H) ⁺ 335.1058, encontrado 335.1060.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
63-J	 <p>2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)metil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.02 (br. s., 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =2.70, 3.00 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.41 (dd, <i>J</i> =1.77, 3.03 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 331.1554, encontrado 331.1559.

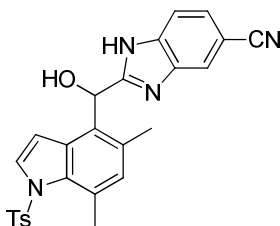
Ejemplo 64

Ejemplo 64-A. (±)-2-((5,7-Dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



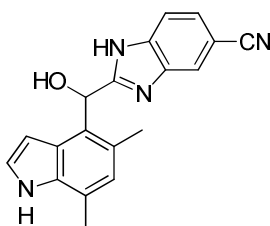
A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (110 mg, 0.402 mmol) en THF (2 mL), se le agregó LDA 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0.221 mL, 0.443 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 45 min, a la mezcla de reacción se le agregó a la misma temperatura una solución de 5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 46-D) (132 mg, 0.402 mmol) en THF (2 mL). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0.1 mL), NH₄Cl ac. (0.5 mL), salmuera (3 mL) y EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100:0 a 50:50) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI⁺) *m/z* 601.1 (M+H).

Ejemplo 64-B. (±)-2-((5,7-Dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (90 mg, 0.150 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL), se le agregó BF₃.OEt₂ (0.095 mL, 0.749 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para producir el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 471 (M+H).

Ejemplo 64-C. a) (\pm)-2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



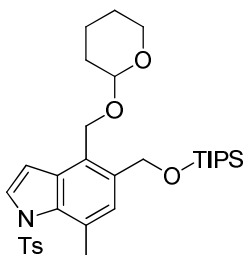
Una mezcla de (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo, KOH (84 mg, 1.50 mmol) e isoamilamina (0.35 mL, 3 mmol) en EtOH (1.5 mL) se calentó a 100 °C por 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó sobre NaSO₃, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice modificada con NH (CH₂Cl₂:MeOH = 100:0 a 10:1) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 (br.s, 1 H) 10.84 (s, 1 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.14 (t, *J*=2.65 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.44 - 6.45 (m, 1 H) 6.35 - 6.36 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀N₅O (M+H)⁺ 317.1397, encontrado 317.1404.

b) (+) y (-)-2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

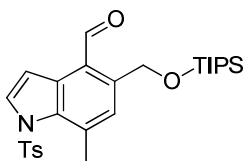
La resolución de los enantiómeros de 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 20% MeOH y 20% EtOH en heptano, para producir (+)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.8 min) y (-)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 9.3 min).

Ejemplo 65

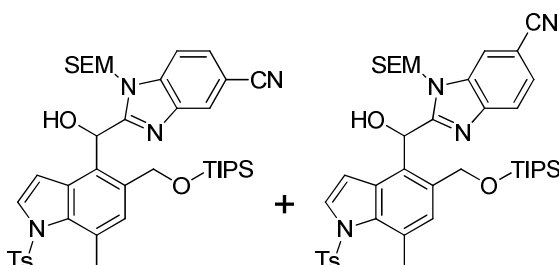
Ejemplo 65-A. 7-(\pm)-Metil-4-(((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol



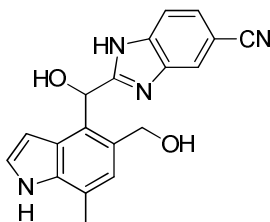
A una solución de (\pm)-7-metil-4-(((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol (Ejemplo 52-C) (1 g, 2.30 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó imidazol (239 mg, 3.51 mmol), seguido por TIPSCI (0.496 mL, 2.339 mmol). Toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La reacción se apagó después con MeOH. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente por 0.25h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en SiO₂ (heptano/EtOAc = 1/0 a 7/3) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7.76 (d, *J*=3.92 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=3.92 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.89 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.72 - 3.88 (m, 1H), 3.38 - 3.54 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.35 - 1.74 (m, 6H), 1.11 - 1.22 (m, 3H), 1.00 - 1.10 (m, 18H).

Ejemplo 65-B. 7-Metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-carbaldehído

5 El compuesto del título se preparó a partir de 7-(±)-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol siguiendo los procedimientos mostrados en los Ejemplos 47-E y 47-F. MS (ESI+) m/z 500.3 (M+H).

Ejemplo 65-C. (±)-2-(Hidroxi(7-metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(Hidroxi(7-metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

10 Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de 7-metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-carbaldehído de forma análoga al Ejemplo 64-A. MS (ESI+) m/z 773.4 (M+H).

Ejemplo 65-D. a) (±)-2-(Hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

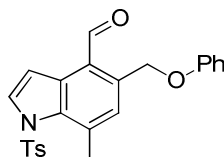
15 A una solución de (±)-2-(hidroxi(7-metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-1-tosil-5-(((triospropilsilil)oxi)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (263 mg, 0.340 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le agregó BF₃·OEt₂ (0.215 mL, 1.70 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h. La reacción se apagó con NH₃ 7N en MeOH. La mezcla se filtró a través de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 6/1). La capa orgánica combinada se concentró. El residuo resultante se mezcló con isoamilamina (148 mg, 1.70 mmol) y KOH (95 mg, 1.70 mmol) en EtOH (10 mL), y se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró a través de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 6/1). El filtrado se concentró y se purificó por RP-HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.46 (br. s., 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 1 H), 7.86 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J*=1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.71 (dd, *J*=2.02, 3.00 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J*=11.87 Hz, 1 H), 4.76 (d, *J*=11.87 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄O₂ (M+H)⁺ 333.1352, encontrado 333.1352.

b) (+) y (-)-2-(Hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 35% MeOH en CO₂, para producir (+)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.7 min) y (-)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.6 min).

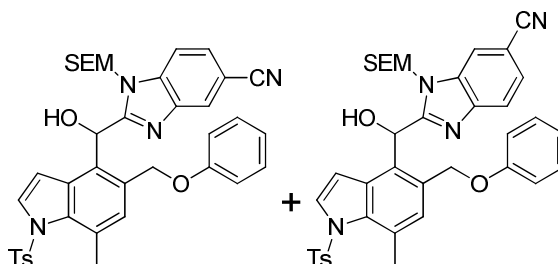
5 Ejemplo 66

Ejemplo 66-A. 7-Metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



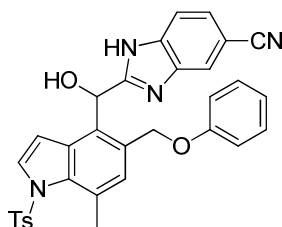
10 El compuesto del título se preparó a partir de (±)-(7-metil-4-(((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol (Ejemplo 52-C) usando fenol en lugar de ftalimida en el método representado en el Ejemplo 53. MS (ESI+) *m/z* 420.1 (M+H).

Ejemplo 66-B. (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

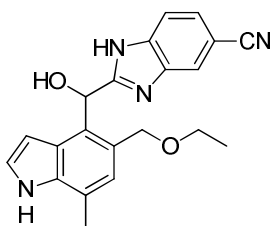


15 Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de 7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, de forma análoga al Ejemplo 64-A MS (ESI+) *m/z* 693.3 (M+H).

Ejemplo 66-C. (±)-2-(Hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 A una solución de (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (160 mg, 0.231 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le agregó BF₃·OEt₂ (0.059 mL, 0.462 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h. La reacción se apagó con NH₃ 7N en MeOH. La mezcla se filtró a través de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con CH₂Cl₂/MeOH
25 (aproximadamente 6/1). La capa orgánica combinada se concentró para producir el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 563.3 (M+H).

Ejemplo 66-D. a) (\pm)-2-((5-(Etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

5 A una solución de 2-(hidroxi(7-metil-5-(fenoximetil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (130 mg, 0.23 mmol) en EtOH (3 mL), se le agregó isoamilamina (101 mg, 1.15 mmol) y KOH (64.8 mg, 1.15 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C por 1.5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se filtró a través de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 6/1). La solución orgánica se concentró y se purificó por RP-HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 9.45 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J*=1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.62 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H), 3.56 - 3.73 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.13 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂ (M+H)⁺ 361.1665, encontrado 361.1658.

b) (+) y (-)-2-((5-(Etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)-metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

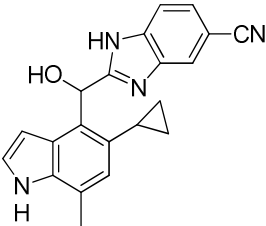
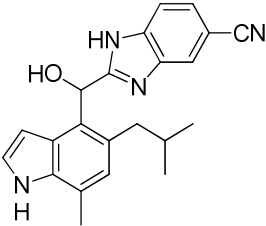
15 La resolución de los enantiómeros de 2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC de fase normal, usando una columna CHIRALPAK® AS con 10% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano, para producir (-)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 18.0 min) y (+)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 21.1min).

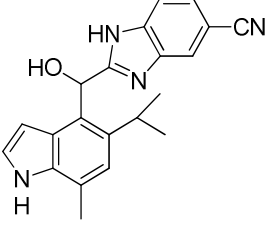
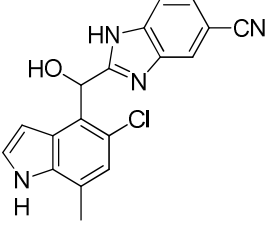
Ejemplo 67

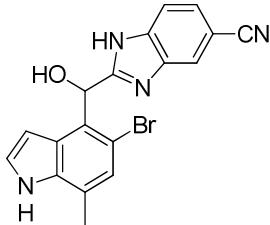
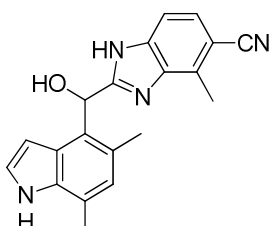
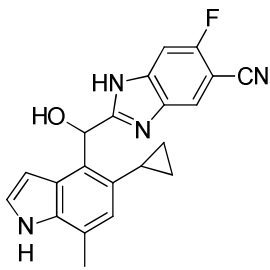
Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar al que se describe en el Ejemplo 64.

20

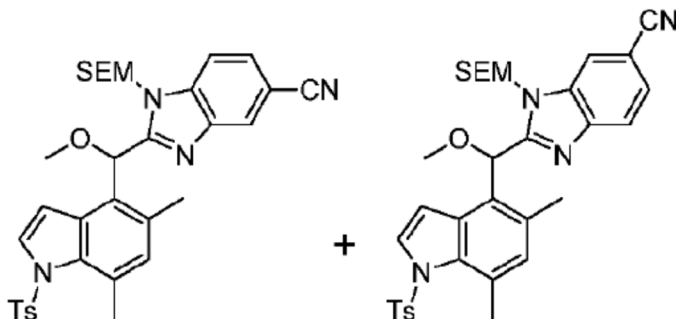
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
67-A a)	<p>(\pm)-2-((5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5 μ L TFA) δ ppm 9.24 (br. s., 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.62 (dd, <i>J</i> =0.50, 8.30 Hz, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> =1.50, 8.30 Hz, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.19 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 2.69 - 2.88 (m, 2 H), 2.43 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3 H), 1.19 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 331.1553, encontrado 331.1555.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
67-A	(+) y (-)-2-((5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
b)	La resolución de los enantiómeros de 2-((5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 15% MeOH y 15% EtOH en heptano para producir (+)-2-((5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.5 min) y (-)-2-((5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(hidroxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 11.3 min).		
67-B	 <p>(±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.12 (t, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.29 (dd, <i>J</i> =3.0, 2.0 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 1.26 (s, 1 H), 0.78 - 0.95 (m, 3 H), 0.59 - 0.67 (m, 1 H).	calc. para C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 343.1559, encontrado 343.1557.
67-C	 <p>(±)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5 μL TFA) δ ppm 9.24 (br. s., 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> =2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> =2.00, 3.00 Hz, 1 H), 2.78 (dd, <i>J</i> =7.30, 13.89 Hz, 1 H), 2.60 (dd, <i>J</i> =7.33, 13.89 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.85 - 1.91 (m, 1 H), 0.93 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O (M+H) ⁺ 359.1867, encontrado 359.1867.
67-C	(+) y (-)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
b)	La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 30% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano para producir (+)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.1 min) y (-)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 7.3 min).		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
67-D a)	 <p>(±)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.65 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.14 (t, <i>J</i> =2.80 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.19 - 6.26 (m, 1 H), 3.24 - 3.39 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H), 1.09 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 345.1710, encontrado 345.1710.
67-D b)	<p>(+) y (-)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 40% (0.2% dietilamina en MeOH) en CO₂ para producir (+)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 1.8 min) y (-)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 3.1 min).</p>		
67-E a)	 <p>(±)-2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.48 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.60 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.28 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H).	calc. para C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O (M+H) ⁺ 337.0856, encontrado 337.0858.
67-E b)	<p>(+) y (-)-2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 35% MeOH en CO₂ para producir (+)-2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 2.3 min) y (-)-2-((5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 3.3 min).</p>		

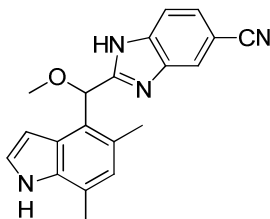
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
67-F	 <p>(±)-2-((5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ ppm 11.06 (br. s., 1 H), 9.43 (br. s., 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 1 H), 7.55 - 7.69 (m, 1 H), 7.42 - 7.54 (m, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =0.5 Hz, 1 H), 7.15 (t, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H), 6.30 (br. s., 1 H), 4.58 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H), 2.47 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 3 H).	calc. para C ₁₈ H ₁₃ BrN ₄ O (M+H) ⁺ 381.0346, encontrado 381.0343.
67-G a)	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.75 - 13.06 (m, 1 H), 10.77 - 10.94 (m, 1 H), 7.32 - 7.47 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.41 - 6.49 (m, 2 H), 6.29 - 6.37 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 331.1553, encontrado 331.1559.
67-G b)	<p>(+) y (-)-2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD con 40% etanol en heptano para producir (+)-2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 4.22 min) y (-)-2-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 10.07 min).</p>		
67-H	 <p>(±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 9.03 (br. s., 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =5.81 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =10.11 Hz, 1 H), 6.98 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.20 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.16 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 0.72 - 0.84 (m, 3 H), 0.43 - 0.54 (m, 1 H).	calc. para C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O (M+H) ⁺ 361.1465, encontrado 361.1463.

Ejemplo 68-A. (\pm) -2-((5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



- 5 A una suspensión de (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **64-A**) (22 mg, 0.037 mmol) y NaH (dispersión en aceite, 60%) (2.93 mg, 0.073 mmol) en THF (0.4 mL), se le agregó MeI (2.7 μ l, 0.044 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1.5 h a la misma temperatura, la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La mezcla
- 10 se diluyó con NH₄Cl ac. y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir la mezcla de los compuestos del título sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 615.2 (M+H).

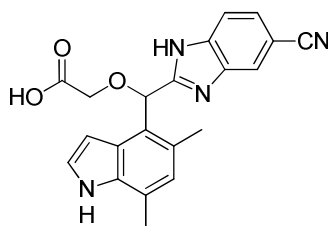
Ejemplo 68-B. (\pm) -2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo como se describe en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.96 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.20 (t, *J*=2.65 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.49 (br.s, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O (M+H)⁺ 331.1553, encontrado 331.1559.
- 20

Ejemplo 69

Acido (\pm) -2-((5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metoxi)acético

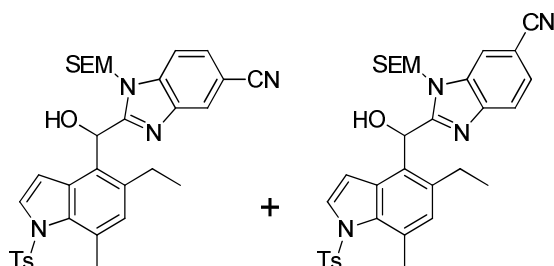


El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm) -2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-

5 ((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **64-A**) como se describe en el Ejemplo **68**, usando 2-bromoacetato de metilo como electrófilo en lugar de yoduro de metilo. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.00 (br.s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 1 H) 7.21 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.48 - 6.51 (m, 2 H) 4.14 (A de AB, *J*=16.55 Hz, 1 H) 3.99 (B de AB, *J*=16.55 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈N₄O₃ (M+H)⁺ 375.1452, encontrado 375.1465.

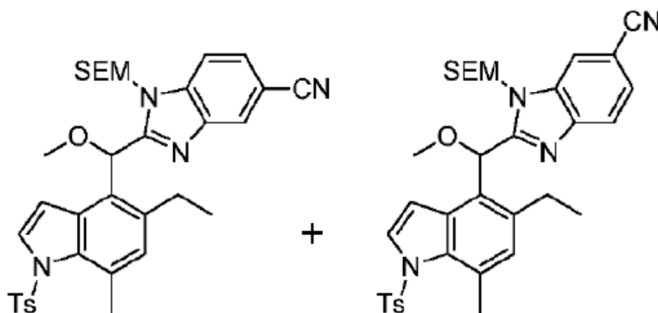
Ejemplo 70

10 **Ejemplo 70-A.** (±)-2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



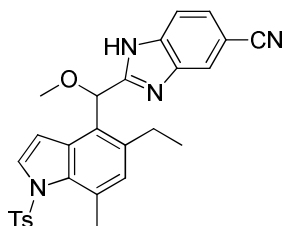
Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de 5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, de forma análoga al Ejemplo **64-A**. MS (ESI+) *m/z* 615.4 (M+H).

15 **Ejemplo 70-B.** (±)-2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



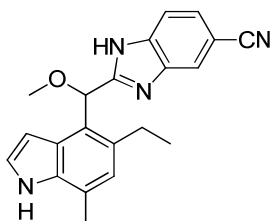
20 A una solución de una mezcla de (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (1 g, 1.30 mmol) y MeI (0.122 mL, 1.952 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 78 mg, 1.952 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se vació en una mezcla de EtOAc /solución semisaturada de KHSO₄. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc 9/1 a 6/4) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 629.4 (M+H).

Ejemplo 70-C. (±)-2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una mezcla de (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo, (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (mezcla, 650 mg, 1.03 mmol) y LiBF_4 en CH_3CN (1M, 10 mL, 10 mmol) / H_2O (1 mL) se agitó a 75 °C por 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vació en NaHCO_3 al 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/ EtOAc = 55/45) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 499.2 (M+H).

10 **Ejemplo 70-D. a) (\pm)-2-((5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



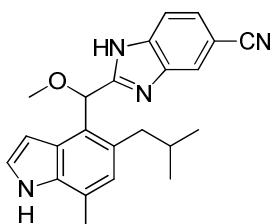
El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo **64-C**. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.33 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.72 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J=1.30, 8.50$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=2.80, 3.00$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.30 (dd, $J=2.02, 3.00$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 2.73 - 2.86 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.21 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (M+H) $^+$ 345.171, encontrado 345.1713.

b) (+) y (-)-2-((5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALPAK® AD con 30% IPA (0.2% dietilamina) en heptano, para producir (+)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 5.8 min) y (-)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 6.6 min).

Ejemplo 71

a) (\pm)-2-((5-Isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un método similar al que se describe en el Ejemplo **70**, partiendo de 5-Isobutil-

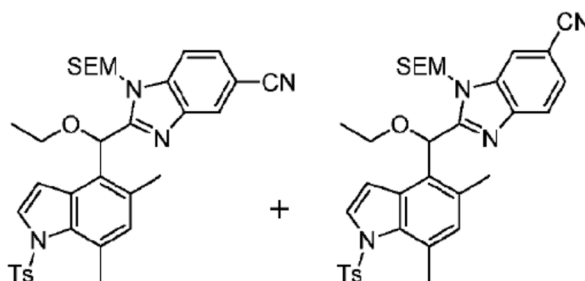
7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **49-B**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 10.96 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=1.26, 8.34 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J*=2.80 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.42 (dd, *J*=1.80, 2.80 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.73 - 2.84 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.81 - 2.02 (m, 1 H), 0.93 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₃H₂₄N₄O (M+H)⁺ 373.2023, encontrado 373.2025.

b) (+) y (-)-2-((5-Isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna (R,R)-Whelk-O[®]1 con 40% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano, para producir (+)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 5.9 min) y (-)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 9.0 min).

Ejemplo 72

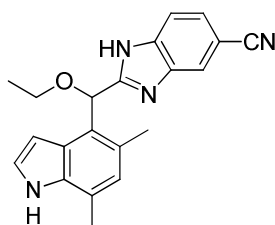
Ejemplo 72-A. (±)-2-((5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-(etoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **64-A**) (82 mg, 0.136 mmol) y DIPEA (0.095 mL, 0.546 mmol) en tolueno (1.3 mL), se le agregó MsCl (0.021 mL, 0.273 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se le agregó EtOH (0.159 mL, 2.73 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a 80 °C por 13 h. A la mezcla de reacción se le agregó más EtOH (0.79 mL, 13.65 mmol). La mezcla se dejó agitando a 80 °C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M, salmuera y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para producir los compuestos del título como una mezcla, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 629.2 (M+H).

Ejemplo 73

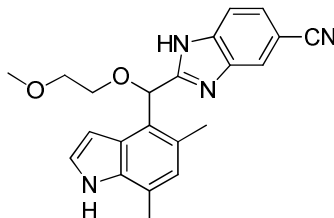
(±)-2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo como se describe en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.96 (br.s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.55 (m, 1 H) 7.21 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.56 (dd, *J*=2.78, 2.02 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 3.56 - 3.64 (m, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 1.22 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O (M+H)⁺ 345.1710, encontrado 345.1717.

Ejemplo 74

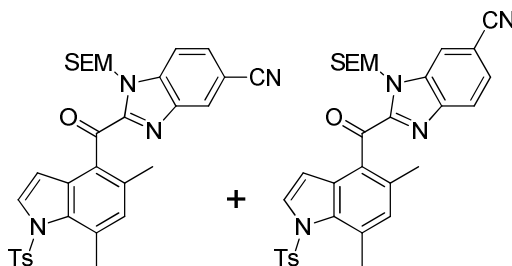
(±)-2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(2-metoxietoxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 73 usando 2-metoxietanol en lugar de EtOH. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.95 (br.s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.34, 1.01 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=2.65 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.57 - 6.59 (m, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₂N₄O₂ (M+H)⁺ 375.1816, encontrado 375.0894.

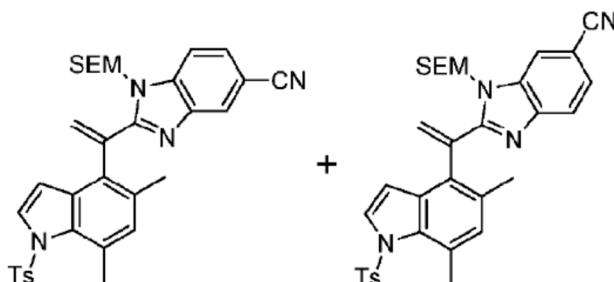
Ejemplo 75

Ejemplo 75-A. 2-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



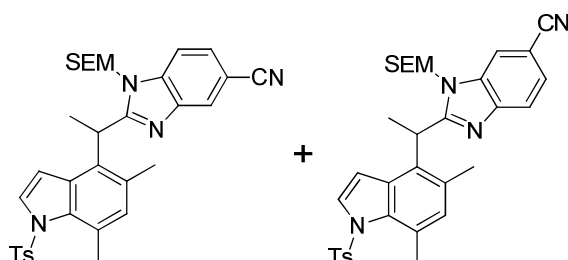
Una suspensión de una mezcla de (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)-metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (1.89 g, 2.99 mmol), y MnO₂ (1.53 g, 14.94 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se dejó agitando a 40 °C. Después de agitar durante 16 h, se le agregó más MnO₂ (1.53 g, 14.94 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando 5 h más a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (20 g) eluyendo con EtOAc (200 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 60:40), para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 599.3 (M+H).

Ejemplo 75-B. 2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



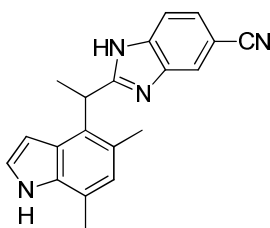
A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (191 mg, 0.534 mmol) en THF (3.56 mL) a 0 °C, se le agregó NaHMDS (1.0M en THF, 0.534 mL, 0.534 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se le agregó una solución de una mezcla de 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (213 mg, 0.356 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 días, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 597.5 (M+H).

Ejemplo 75-C. (±)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de 2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (50 mg, 0.084 mmol) en EtOAc (1 mL) se le agregó Pd/C (tipo Degussa, húmedo, a 5%, 8.9 mg, 4.19 μmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno. Después de 50 minutos se le agregó más Pd/C (5%, 27 mg). Después de 4 horas en total, la reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-70% EtOAc en heptano) para proveer los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 599.5 (M+H).

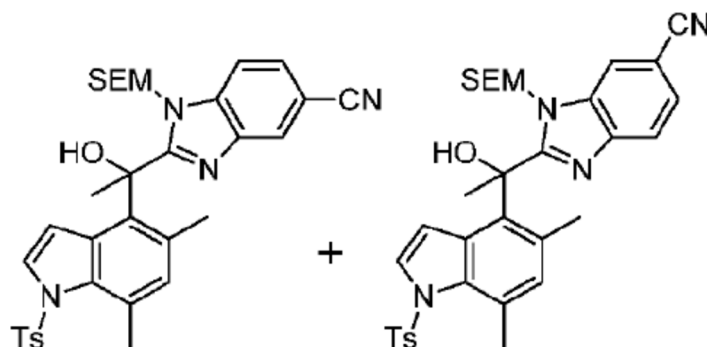
Ejemplo 75-D. (±)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo como se describe en los Ejemplos 64-B y 64-C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.22 (br. s., 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 8.13 (m) 7.69 - 7.84 (m) 7.36 - 7.54 (m) 7.05 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 5.83 - 5.96 (m, 1 H) 4.72 - 4.90 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.76 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄ (M+H)⁺ 315.1610, encontrado 315.1610.

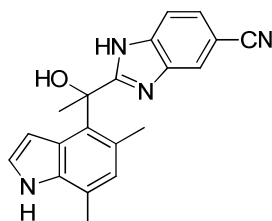
Ejemplo 76

Ejemplo 76-A. (±)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **75-A**) (1.25 g, 2.09 mmol) en THF (21 mL), se le agregó MeMgBr 3 M en Et₂O (1.39 mL, 4.18 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se apagó con NH₄Cl ac. y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 45:55) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 615.4 (M+H).

10 **Ejemplo 76-B. a) (±)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



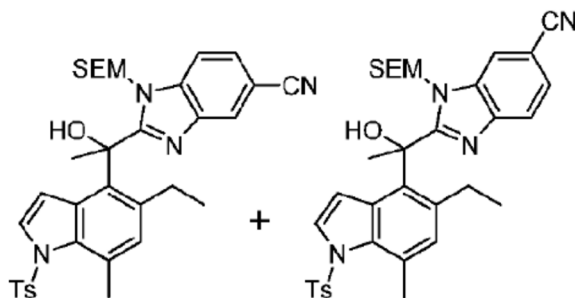
El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo, siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.30 (br.s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 8.18 (m) 7.77-7.82 (m) 7.48 - 7.54 (m) 7.07 (br. s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.23 - 6.25 (m) 5.96 (s, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.11 (s, 3H) 2.07 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O (M+H)⁺ 331.1553, encontrado 331.1559.

b) (+) y (-)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AS-H con 20% EtOH (con DEA) en heptano, para producir (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 7.7 min) y (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 13.2 min).

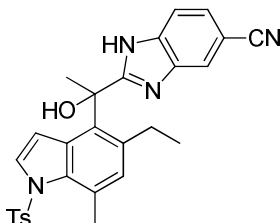
Ejemplo 77

Ejemplo 77-A. (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



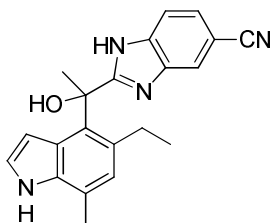
Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **70-A**) de forma análoga a los Ejemplos **75-A** y **76-A**. MS (ESI+) *m/z* 629.4 (M+H).

Ejemplo 77-B. (\pm)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (1.5 g, 2.38 mmol) y etilendiamina (1.61 mL, 23.85 mmol), se le agregó TBAF en THF (1M, 23.85 mL, 23.85 mmol), y después la mezcla se agitó a 60 °C por 3 h. La reacción se apagó con H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración del filtrado, el residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 66/34, isocrático) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 499.3 (M+H).

Ejemplo 77-C. a) (\pm)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo de forma análoga al Ejemplo **64-C**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 9.36 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.82 (d, *J*=0.76 Hz, 2 H), 7.20 (dd, *J*=3.00, 3.30 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.39 (dd, *J*=2.02, 3.28 Hz, 1 H), 2.50 - 2.68 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.04 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O (M+H)⁺ 345.1715, encontrado 345.1712.

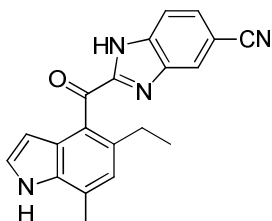
b) (+) y (-)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 35% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-

(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.2$ min) y (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 3.7$ min).

Ejemplo 78

2-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5

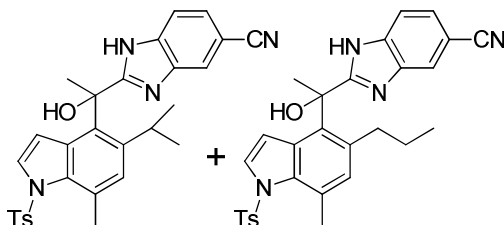
Los compuestos de título se sintetizaron como en los Ejemplos **25A** y **25-B** a partir de (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **70-A**). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.42 (br. s., 1 H), 8.12 (dd, $J=0.76, 1.39$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J=0.76, 8.59$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=1.50, 8.60$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=2.90, 3.03$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.06 (dd, $J=2.02, 3.03$ Hz, 1 H), 2.63 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H), 2.55 (d, $J=0.88$ Hz, 3 H), 1.14 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 329.1397, encontrado 329.1327.

10

Ejemplo 79

Ejemplo 79-A. (\pm)-2-(1-Hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-propil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

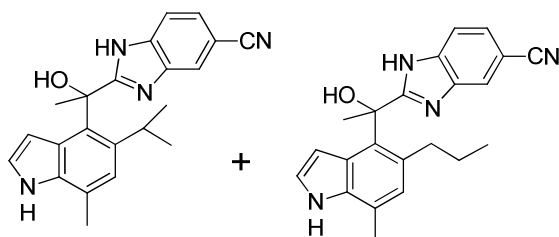
15



20

Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de una mezcla aproximadamente 5/1 de 5-isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído y 7-metil-5-propil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **50-A**), de forma análoga a la preparación de (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **77-B**). MS (ESI+) m/z 513.2 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 79-B. a) (\pm)-2-(1-Hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-propil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

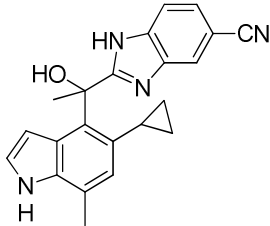


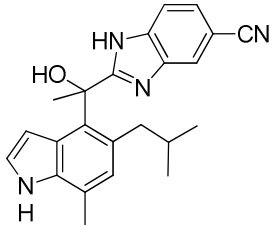
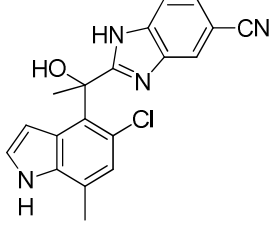
25

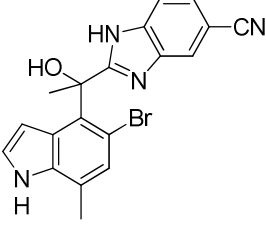
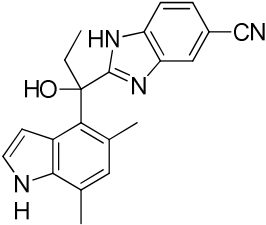
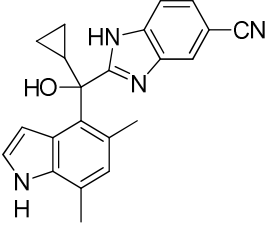
Una mezcla de (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-propil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (110 mg, 0.215 mmol),

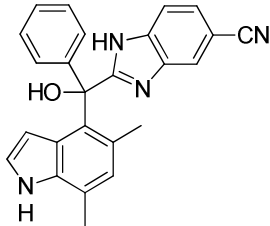
- 5 isoamilamina (94 mg, 1.073 mmol) y KOH (60.2 mg, 1.073 mmol), se agitó a 100 °C por 0.75 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró a través de SiO₂. La torta de SiO₂ se lavó con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 6/1). La solución orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂ / EtOAc = 82/18, isocrático), para producir (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo como una forma isomérica pura. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5µL de TFA) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.66 (dd, *J*=2.30, 3.00 Hz, 1 H), 2.90 - 3.06 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 0.95 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H), 0.92 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₂N₄O (M+H)⁺ 359.1867, encontrado 359.1865.
- 10 Las fracciones mixtas se concentraron separadamente y se purificaron por RP-HPLC (HC-A) para producir (±)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-propil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5µL de TFA) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.20 (dd, *J*=3.00, 3.30 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.40 (dd, *J*=2.02, 3.28 Hz, 1 H), 2.42 - 2.59 (m, 5 H), 2.34 (s, 3 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 0.74 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₂N₄O (M+H)⁺ 359.1867, encontrado 359.1864.
- 15 b) (+) y (-)-2-(1-Hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo
- La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 35% (0.2% dietilamina en MeOH) en CO₂, para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 1.5 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 2.9 min).
- 20

Los siguientes compuestos se prepararon con métodos similares.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
79-C a)	 <p>(±)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.19 (br. s., 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.15 (t, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.59 - 6.66 (m, 1 H), 3.68 (br. s., 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 0.65 - 0.80 (m, 2 H), 0.47 - 0.64 (m, 2 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 357.1710, encontrado 357.1713.
79-C b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS con 30% etanol con 0.2% dietilamina en heptano para producir (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 3.59 min) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 5.44 min).</p>		

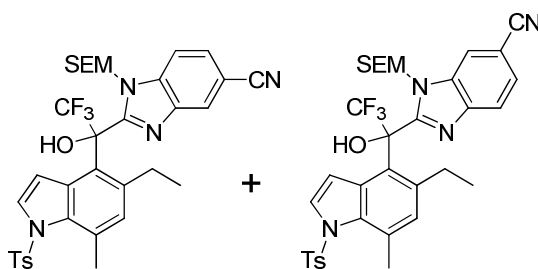
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
79-D a)	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 10.83 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> =1.40, 8.30 Hz, 1 H), 7.02 (dd, <i>J</i> =2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.98 (dd, <i>J</i> =1.96, 3.09 Hz, 1 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 0.76 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O (M+H) ⁺ 373.2023, encontrado 373.2033.
79-D b)	<p>(+) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal usando una columna CHIRALPAK® AS con 20% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano para producir (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.0 min) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 5.9 min).</p>		
79-E a)	 <p>(±)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 11.29 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.60 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.03 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> =0.51 Hz, 1 H), 2.45 (d, <i>J</i> =0.51 Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O (M+H) ⁺ 351.1013, encontrado 351.1014.
79-E b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con 35% MeOH en CO₂ para producir (-)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 2.0 min) y (+)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.0 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
79-F a)	 <p>(±)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con 5μL de TFA) δ ppm 9.66 (br. s., 1 H), 8.19 (dd, <i>J</i> =0.82, 1.33 Hz, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =0.51 Hz, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> =2.08, 3.35 Hz, 1 H), 2.51 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ BrN ₄ O (M+H) ⁺ 395.0502, encontrado 395.0510
79-F b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con 35% MeOH en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 2.2 min) y (-) o (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 3.8 min).</p>		
79-G	 <p>(±)-2-(1-(5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-1-hidroxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.16 (s, 1 H) 10.76 (br. s., 1 H) 8.17 (m) 7.77 - 7.84 (m) 7.74 (m) 7.42 - 7.54 (m) 7.05 (br. s., 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.36 (br. s., 1 H) 5.61 - 5.76 (m, 1 H) 2.54 - 2.73 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 0.84 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 345.1715, encontrado 345.1715.
79-H	 <p>(±)-2-(ciclopropil(5,7-dimetil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.43 (br. s., 1 H) 10.80 (br. s., 1 H) 8.05 (m) 7.80 (m) 7.65 - 7.72 (m) 7.44 - 7.56 (m) 7.14 (br. s., 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 6.62 (s, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 0.38 - 0.74 (m, 4 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 357.1715, encontrado 357.1721.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
79-I	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)(fenil)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.68 (br. s., 1 H) 10.79 (br. s., 1 H) 8.09 (m) 7.87 (m) 7.67 - 7.75 (m) 7.45 - 7.62 (m, 3 H) 7.19 - 7.34 (m, 3 H) 6.93 (t, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.89 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 1.91 - 2.00 (m, 3 H).	calc. para C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 393.1715, encontrado 393.1708.

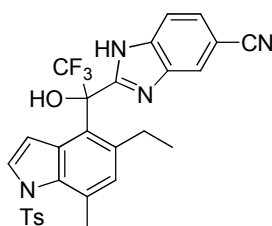
Ejemplo 80

Ejemplo 80-A. (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



A una solución de una mezcla de 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo 117-A) (1.8 g, 2.94 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0.918 mL, 5.87 mmol) en THF (20 mL), se le agregó TBAF en THF (1M, 8.81 mL, 8.81 mmol) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O. La mezcla se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración del filtrado dio los compuestos del título como una mezcla, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 683.5 (M+H).

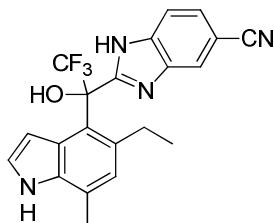
Ejemplo 80-B. (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



Una mezcla de (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-

benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1.16 g, 1.69 mmol) y HCl en MeOH (1.25 M, 13.59 mL, 16.99 mmol), se dejó agitando a 60 °C por 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y luego se diluyó con heptano. El sólido precipitado se recogió en un embudo de Kiriya, se lavó con hexano, se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 553.3 (M+H).

Ejemplo 80-C. a) (\pm)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



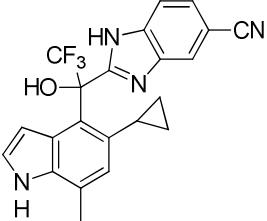
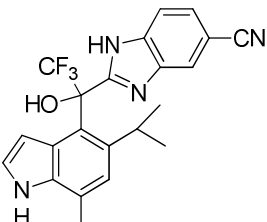
A una solución de una mezcla de 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (400 mg, 0.653 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0.204 mL, 1.30 mmol) en THF (1 mL) se le agregó gota a gota TBAF en THF (1M, 1.95 mL, 1.95 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h. A la mezcla se le agregó etilendiamina (0.441 mL, 6.53 mmol) y TBAF en THF (1M, 6.53 mL, 6.53 mmol), y después la mezcla se agitó a 60 °C por 77 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(30% EtOAc en CH₂Cl₂) = 44/55] para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5µL de TFA) δ ppm 9.25 (br. s., 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.67 (d, *J*=8.30 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J*=3.00 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 5.32 (br. s., 1 H), 2.92 - 3.04 (m, 1 H), 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 2.50 (d, *J*=0.76 Hz, 3 H), 1.12 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₇F₃N₄O (M+H)⁺ 399.1427, encontrado 399.1420.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 15% MeOH en CO₂, para producir (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.2 min) y (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 6.9 min).

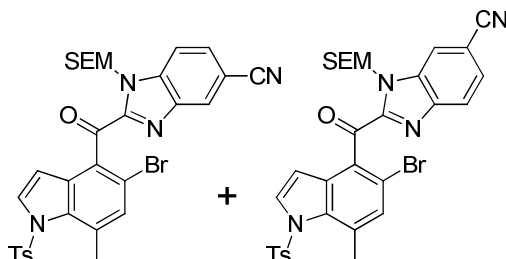
Los siguientes compuestos se prepararon con un método similares.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
80-D a)	<p>(\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.72 (br. s., 1 H) 10.91 (br. s., 1 H) 8.35 (m) 7.92 - 7.99 (m) 7.80 (m) 7.55 - 7.63 (m) 7.46 - 7.52 (m) 7.08 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ 385.1271, encontrado 385.1287.

	benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo		
80-D	(+) y (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo		
b)	La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 15% MeOH en CO ₂ para producir (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.8 min) y (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 8.5 min).		
80-E		(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5 µL de TFA) δ ppm	calc. para C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ O (M+H) ⁺
a)	 <p>(±)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	9.43 (br. s., 1 H), 8.23 (t, <i>J</i> =1.07 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 2 H), 7.28 (t, <i>J</i> =2.97 Hz, 1 H), 6.54 - 6.70 (m, 2 H), 2.49 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3 H), 1.52 - 1.71 (m, 1 H), 0.60 - 0.74 (m, 1 H), 0.41 - 0.57 (m, 2 H), 0.11 - 0.26 (m, 1 H).	411.1427, encontrado 411.1424.
80-E	(+) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo		
b)	La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 17-27% MeOH y 5 mM NH ₄ OH en CO ₂ para producir (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 2.87 min) y (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.8 min).		
80-F		(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5 µL de TFA) δ ppm	calc. para C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O (M+H) ⁺
a)	 <p>(±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	9.23 (br. s., 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.57 (dd, <i>J</i> =1.50, 8.30 Hz, 1 H), 7.09 (t, <i>J</i> =3.00 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 5.27 (br. s., 1 H), 3.19 - 3.30 (m, 1 H), 2.48 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3 H), 1.10 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 3 H), 0.78 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H).	413.1584, encontrado 413.158.
80-F	(+) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo		
b)	La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 10 a 25% MeOH en CO ₂ para producir (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.0 min) y (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.9 min).		

Ejemplo 81

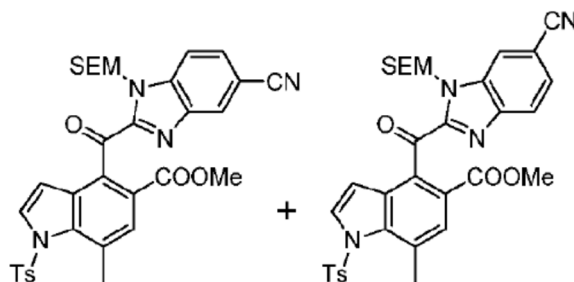
Ejemplo 81-A. 2-(5-Bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



5

Una mezcla de los compuestos del título se preparó a partir de 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 55-C) de forma análoga a la preparación del compuesto del título del Ejemplo 75-A. MS (ESI+) *m/z* 663.3, 665.3 (M+H).

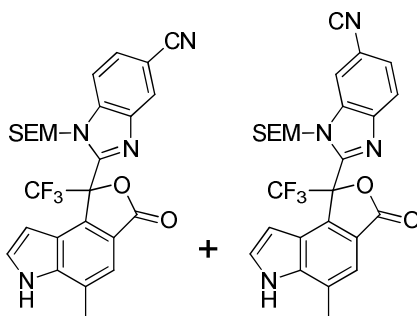
Ejemplo 81-B. 4-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo



Un matraz sellado con tapón que contenía una mezcla de 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (1 g, 1.5 mmol), acetato de paladio (0.034 g, 0.151 mmol) y Xantphos (0.174 g, 0.301 mmol) se evacuó y se llenó con gas CO y se puso bajo una atmósfera de CO (balón). Después se le agregó a la mezcla de reacción tolueno (12 mL), metanol (3.05 mL, 75 mmol) y trietilamina (0.63 mL, 4.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min y después se agitó a 75 °C hasta que el material inicial se había consumido completamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (0 a 80% (30% EtOAc en CH₂Cl₂)-heptano) para producir una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 643.6 (M+H).

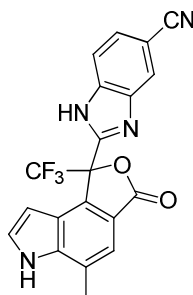
Ejemplo 81-C. (±)-2-(5-Metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1*H*-furo[3,4-*e*]indol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(5-metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1*H*-furo[3,4-*e*]indol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

25



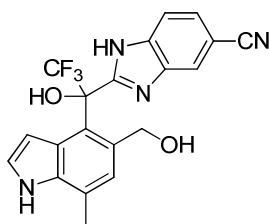
5 A una solución de una mezcla de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-7-metil-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (460 mg, 0.69 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0.22 mL, 1.39 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C, se le agregó lentamente TBAF (1M en THF, 2.08 mL, 2.08 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 0 °C por 10 min, después se calentó a temperatura ambiente por 20 min. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/(30% EtOAc en CH₂Cl₂) = 0 a 60%) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 527.5 (M+H).

Ejemplo 81-D. (±)-2-(5-Metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1H-furo[3,4-e]indol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



15 A una solución de una mezcla de (±)-2-(5-metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1H-furo[3,4-e]indol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(5-metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1H-furo[3,4-e]indol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (36 mg, 0.068 mmol) en THF (0.5 mL), se le agregó TBAF (1M en THF, 1.37 mL, 1.37 mmol). La reacción se agitó a 75°C por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano //((30% EtOAc en CH₂Cl₂) = 0 a 100%) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 10.09 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.53 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 2.63 (d, *J*=0.8 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₁F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 397.0907, encontrado 397.0902.

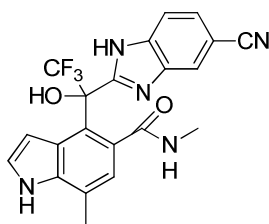
25 **Ejemplo 81-E. (±)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(5-(hidroximetil)-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



5 A una solución de (±)-2-(5-metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1H-furo[3,4-e]indol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (47 mg, 0.119 mmol) en THF (0.5 mL) a 0 °C, se le agregó LiBH₄ (2N en THF, 1.19 mL, 2.38 mmol), seguido por H₂O (43 μL, 2.38 mmol). La reacción se agitó a 50 °C por 16 horas y después se enfrió a 0 °C. Se le agregó una
 10 solución acuosa de NH₄Cl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se separó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 0 a 100%) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 3% metanol-*d*₄) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.54 - 7.70 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.97 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 5.54 (br. s., 1 H), 5.20 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₅F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 401.122, encontrado 401.1214.

Ejemplo 82

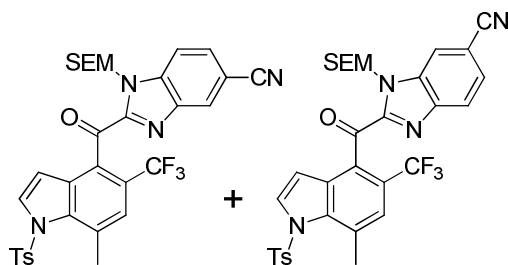
(±)-4-(1-(5-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-N,7-dimetil-1H-indol-5-carboxamida



15 A una suspensión de clorhidrato de metilamina (102 mg, 1.51 mmol) en THF (0.5 mL), se le agregó cloruro de isopropilmagnesio 2N en THF (1.51 mL, 3.03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, después se le agregó una solución de (±)-2-(5-metil-3-oxo-1-(trifluorometil)-3,6-dihidro-1H-furo[3,4-e]indol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (30 mg, 0.076 mmol) en THF (0.5 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de HCl 1N y después se neutralizó
 20 agregando NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se separó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 0 a 100%) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, con aproximadamente 3% metanol-*d*₄) δ ppm 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.39 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ (M+H)⁺ 428.1329, encontrado 428.1333.

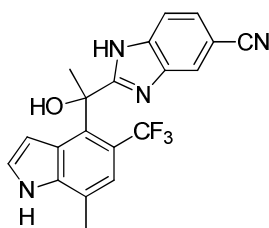
25 Ejemplo 83

Ejemplo 83-A. 2-(7-Metil-1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(7-metil-1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



5 A 2-(fluorosulfonyl)difluoroacetato de metilo (129 μ L, 0.979 mmol), una mezcla de 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo y 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **81-A**) (260 mg, 0.392 mmol) en DMF (3.9 mL), se le agregó CuI (8.95 mg, 0.047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 3 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar la reacción, se diluyó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 80% EtOAc en heptano. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó con heptano-(30% EtOAc en DCM) para proveer una mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 653.2 (M+H).

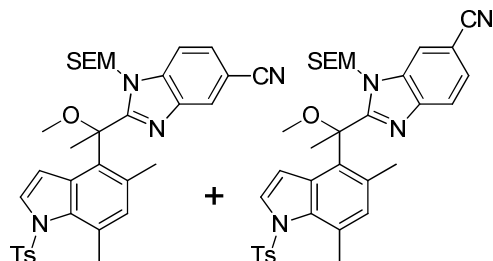
Ejemplo 83-B. (\pm)-2-(1-Hidroxi-1-(7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



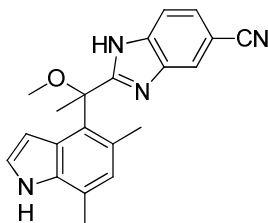
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de 2-(7-metil-1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(7-metil-1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo, usando el mismo procedimiento que se describe en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ^1H RMN (400 MHz, diclorometano- d_2 con 5% de metanol- d_4) δ ppm 9.24 (br. s., 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 6.99 - 7.12 (m, 1 H) 5.96 (dd, $J=3.41, 1.89$ Hz, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (M+H) $^+$ 385.1271, encontrado 385.1277.

Ejemplo 84

20 **Ejemplo 84-A. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**



25 Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó mediante alquilación de una mezcla de (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **76-A**) de forma análoga al Ejemplo **25-A**. MS (ESI+) m/z 629.2 (M+H).

Ejemplo 84-B. a) (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

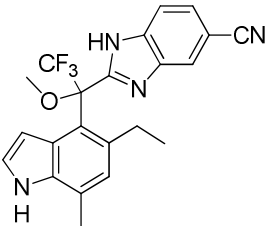
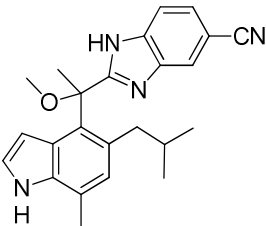
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo de forma análoga a los Ejemplos **64-B y 64-C**. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.89 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.12 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.08 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O (M+H)⁺ 345.1710, encontrado 345.1715.

b) (+) y (-)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

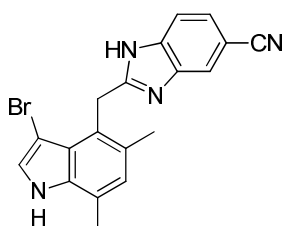
10 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALPAK® IC con 30% EtOH en heptano, para producir (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 5.5 min) y (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 8.3 min).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similares.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
84-C a)	<p>(\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 9.42 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.83 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.80 (dd, <i>J</i> =0.80, 8.60 Hz, 1 H), 7.27 (t, <i>J</i> =3.00 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.54 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.00 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 5 H), 2.34 (s, 3 H), 0.97 (t, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O (M+H) ⁺ 359.1867, encontrado 359.1882.
84-C b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal usando una columna CHIRALPAK® IC con 15% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano para producir (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 6.5 min) y (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 8.9 min).</p>		

<p>84-D</p> <p>a)</p>	 <p>(±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	<p>(sal TFA, 400 MHz, acetonitrilo-<i>d</i>₃) δ ppm 9.16 (br. s., 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.51 (dd, <i>J</i>=1.50, 8.60 Hz, 1 H), 6.97 (t, <i>J</i>=2.80 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 5.91 (br. s., 1 H), 3.12 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 3 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.19 - 2.35 (m, 1 H), 0.98 (t, <i>J</i>=7.33 Hz, 3 H).</p>	<p>calc. para C₂₂H₁₉F₃N₄O (M+H)⁺ 413.1573, encontrado 413.1577.</p>
<p>84-D</p> <p>b)</p>	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IC con 20% IPA en CO₂ para producir (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 6.1 min) y (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 7.2 min).</p>		
<p>84-E</p> <p>a)</p>	 <p>(±)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	<p>RMN (400 MHz, acetonitrilo-<i>d</i>₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.18 (br. s., 1 H), 8.01 (d, <i>J</i>=0.76 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i>=8.60 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i>=1.50, 8.60 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i>=2.80, 3.00 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i>=2.00, 3.00 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 2.41 - 2.54 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 0.81 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 3 H), 0.75 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 3 H).</p>	<p>calc. para C₂₄H₂₆N₄O (M+H)⁺ 387.2180, encontrado 387.2186.</p>
<p>84-E</p> <p>b)</p>	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal usando una columna CHIRALPAK® IC con 15% (0.2% dietilamina en EtOH) en heptano para producir (-)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 5.4 min) y (+)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 10.5 min).</p>		

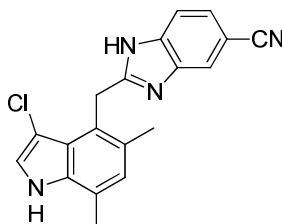
Ejemplo 85

2-((3-Bromo-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

5 Se disolvió 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **58-C**) (61 mg, 0.203 mmol) en DMF (2 mL) y se le agregó NBS (40.1 mg, 0.225 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó por 1 hora. La reacción se apagó después con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con se le agregó. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea (EtOAc 0-40% en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.33 (br. s., 1 H) 11.39 (br. s., 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.41 - 7.64 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 4.82 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₅BrN₄ (M+H)⁺ 379.0553, encontrado 379.0557.

Ejemplo 86

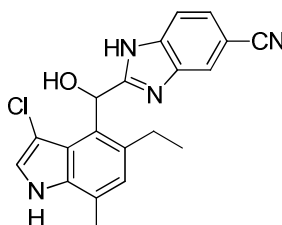
10 **2-((3-Cloro-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



15 El compuesto del título se sintetizó por cloración de 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo usando NCS, de forma análoga a la preparación del Ejemplo **85**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.38 (s, 1 H) 11.29 (br. s., 1 H) 7.98 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 7.75 - 7.87 (m, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.44 - 7.55 (m) 7.39 - 7.44 (m) 6.86 (s, 1 H) 4.75 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₅ClN₄ (M+H)⁺ 335.1058, encontrado 335.1062.

Ejemplo 87

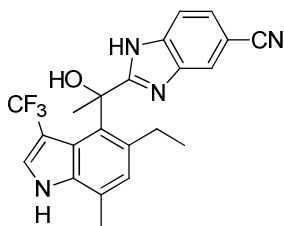
(±)-2-((3-Cloro-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **67-A**) como se describe en el Ejemplo **86**. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 8.47 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.76 (br. d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 2.62 - 2.82 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O (M+H)⁺ 365.1164, encontrado 365.1167.

25 **Ejemplo 88**

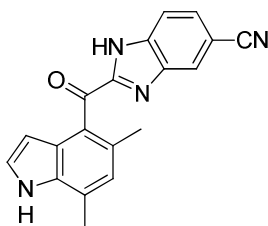
(+)-2-(1-(5-Etil-7-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 A una suspensión de (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi-etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **77-C**) (20 mg, 0.058 mmol) y K_2CO_3 (56.2 mg, 0.406 mmol) en DMF (0.5 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)-5*H*-dibenzo[*b,d*]tiofenio (117 mg, 0.290 mmol), y después la mezcla se agitó a 70 °C por 2 h. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ ac. 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/EtOAc = 94/6$ a $51/49$), para producir el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 9.86 (br. s., 1 H), 8.00 (dd, $J=0.68$, 1.44 Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=0.68$, 8.50 Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=1.44$, 8.50 Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 2.48 (d, $J=0.76$ Hz, 3 H), 2.41 (q, $J=7.45$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 0.91 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{22}H_{19}F_3N_4O$ (M+H)⁺ 413.1584, encontrado 413.1588.

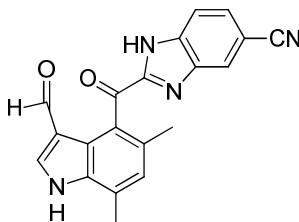
Ejemplo 89

Ejemplo 89-A. 2-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



15 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **75-A**), de forma análoga a los Ejemplos **64-B** y **64-C**. MS (ESI+) m/z 315.1 (M+H).

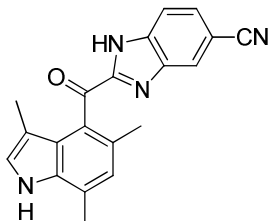
Ejemplo 89-B. 2-(3-Formil-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 A una suspensión de 2-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (79 mg, 0.251 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregó cloruro de *N*-(clorometil)-*N*-metilmetanaminio (48.3 mg, 0.377 mmol) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h. A la mezcla se le agregó cloruro de *N*-(clorometil)-*N*-metilmetanaminio (32.2 mg, 0.251 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente otras 6 h. La reacción se apagó con HCl ac. 5M (2 mL), seguido por MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 h. La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ ac. 5%, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2/2,2,2$ -trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La concentración del filtrado dio un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice ($CH_2Cl_2/EtOAc = 1/0$ a $54/46$, después retenir) para producir el compuesto del título. MS

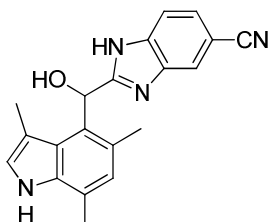
(ESI+) m/z 343.1 (M+H).

Ejemplo 89-C. 2-(3,5,7-Trimetil-1H-indol-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



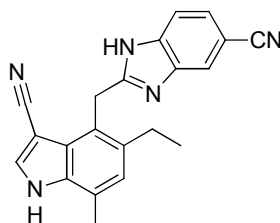
5 A una solución de 2-(3-formil-5,7-dimetil-1H-indol-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (20 mg, 0.058 mmol) en MeOH (2 mL) se le agregó NaBH₄ (11.05 mg, 0.292 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/2,2,2-trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 329.1 (M+H).

Ejemplo 89-D. (±)-2-(Hidroxi(3,5,7-trimetil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



10 Una solución de 2-(3,5,7-trimetil-1H-indol-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (20 mg, 0.061 mmol) y LiBH₄ en THF (2M, 2 mL, 4.00 mmol) se agitó a 50 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con una solución acuosa semisaturada de KHSO₄ y se basificó con NaHCO₃ 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂/2,2,2-trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración del filtrado, el residuo resultante se purificó por RP-HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.21 (br. s., 3 H), 2.19 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O (M+H)⁺ 331.1554, encontrado 331.1555.

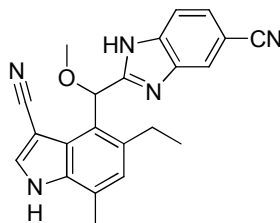
20 **Ejemplo 90. 2-((3-Ciano-5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**



25 A una suspensión de 2-((5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (15 mg, 0.048 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó isocianato de clorosulfonilo (17 μL, 0.191 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1.5 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 13.5 h, la reacción se apagó con NH₄OH ac. 28%. La mezcla se agitó por 0.25h y después se extrajo con EtOAc/2,2,2-trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [CH₂Cl₂/(2M NH₃ en MeOH) = 98/2, isocrático] para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz,

acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H), 8.07 (dd, $J=1.00, 1.10$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=3.16$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.85 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 2.71 (q, $J=7.60$ Hz, 2 H), 2.54 (d, $J=0.63$ Hz, 3 H), 1.14 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{21}H_{17}N_5$ (M+H)⁺ 340.1557, encontrado 340.1556.

Ejemplo 91. (-)-2-((3-Ciano-5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)(metoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



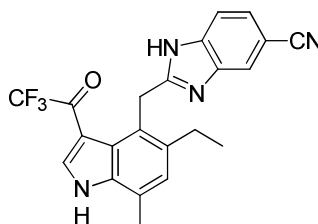
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de (-)-2-((5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)(metoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo 90. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 10.12 (br. s., 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.80 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=0.60, 8.60$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J=1.50, 8.60$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.58 - 2.71 (m, 2 H), 2.44 (d, $J=0.76$ Hz, 3 H), 1.01 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{22}H_{19}N_5O$ (M+H)⁺ 370.1663, encontrado 370.1661.

10

Ejemplo 92

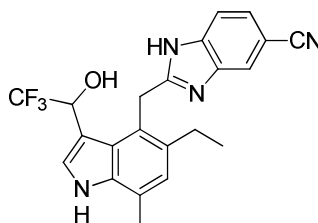
Ejemplo 92-A. 2-((5-Etil-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



15

A una suspensión de 2-((5-etil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (200 mg, 0.382 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le agregó anhídrido trifluoroacético (162 μ L, 1.145 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.75 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El sólido generado se recogió por filtración para producir el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) m/z 411.3 (M+H).

Ejemplo 92-B. (\pm)-2-((5-Etil-7-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



20

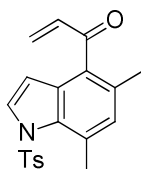
A una solución de 2-((5-etil-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (60 mg, 0.114 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó en porciones $NaBH_4$ (21.6 mg, 0.572 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h, y después por 16 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [$CH_2Cl_2/(2M NH_3$ en MeOH) = 94/6, isocrático] para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 9.50 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54 (d,

25

$J=8.30$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H), 7.42 (br. s., 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.56 (q, $J=7.28$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $J=17.40$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J=17.43$ Hz, 1 H), 2.74 (q, $J=7.45$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.12 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{22}H_{19}F_3N_4O$ (M+H)⁺ 413.1584, encontrado 413.1583.

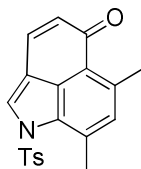
Ejemplo 93

5 Ejemplo 93-A. 1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)prop-2-en-1-one



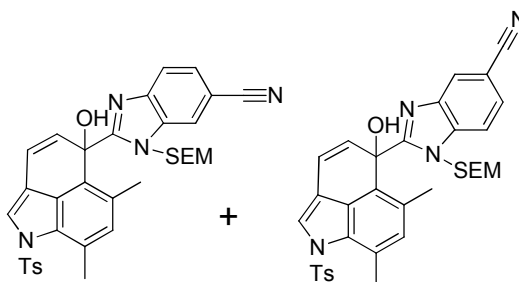
A una solución de 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 46-D) (500 mg, 1.53 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C, se le agregó bromuro de vinilmagnesio (2.29 mL, 2.29 mmol) y la reacción se agitó por 15 minutos. En este punto se le agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL), y se le agregó peryodinano de Dess-Martin (1.19 g, 2.81 mmol). Después de 15 minutos la reacción estaba completa. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y tiosulfato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Se purificó usando FCC, eluyendo con heptano/EtOAc 1:1, para producir el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.85 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.50 - 7.66 (m, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.30 - 7.45 (m, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=10.48, 17.56$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=4.04$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=10.86$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=17.43$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Ejemplo 93-B. 6,8-Dimetil-1-tosilbenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-ona



A una mezcla de 1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)prop-2-en-1-ona (240 mg, 0.679 mmol), $PdOAc_2$ (152 mg, 0.679 mmol) y P-CLORANIL (167 mg, 0.679 mmol), se le agregó AcOH (7 mL), y la reacción se calentó a 100 °C por 1.5h. La reacción se detuvo y se filtró para separar las sales precipitadas. El AcOH se eliminó al vacío y después el residuo resultante se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 352.3 (M+H).

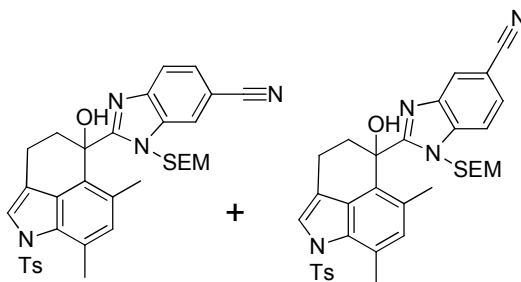
25 **Ejemplo 93-C. (\pm)-2-(5-Hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,5-dihidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*dj*]imidazol-6-carbonitrilo y (\pm)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,5-dihidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*dj*]imidazol-5-carbonitrilo**



A una solución de una mezcla de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*dj*]imidazol-5-carbonitrilo y 1-((2-

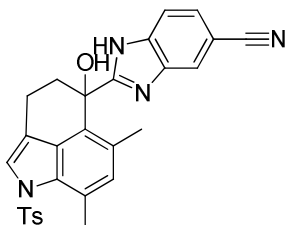
(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (467 mg, 1.707 mmol) en THF (9 mL), se le agregó LDA (0.785 mL, 1.571 mmol) y la reacción se dejó agitar a -78 °C por 30 minutos. Se le agregó 6,8-dimetil-1-tosilbenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-ona (240 mg, 0.683 mmol) en THF y la reacción se dejó agitar por 1h a -78 °C. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc y se evaporó para producir el producto crudo. El residuo resultante se purificó usando heptano/EtOAc 1:1, para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 625.5 (M+H).

Ejemplo 93-D. (±)-2-(5-Hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



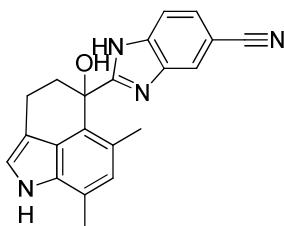
Una solución de una mezcla de (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,5-dihidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,5-dihidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (50 mg, 0.080 mmol) en MeOH se cargó con Pd/C (10%, 5 mg). La atmósfera se cambió de N₂ a H₂ (balón) y se agitó por 2 h. En este punto, se le agregó más Pd/C (10%, 5 mg) y la reacción terminó después de 2 horas más. La mezcla se filtró y se evaporó para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 628.5 (M+2H).

Ejemplo 93-E. (±)-2-(5-Hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



A una mezcla de (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo y (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (50 mg, 0.08 mmol), se le agregó tetrafluoroborato de litio (1.5 mL, 1.5 mmol) y H₂O (0.15 mL). La reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Se apagó con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:2, para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 497.4 (M+H).

Ejemplo 93-F. a) (±)-2-(5-Hidroxi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

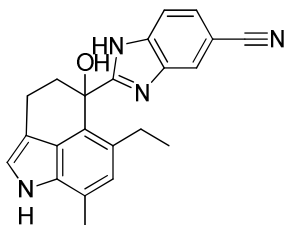


5 El (±)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1-tosil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (41 mg, 0.083 mmol) en EtOH (0.83 mL) se trató con isomilamina (190 µL, 1.65 mmol) y KOH (46.3 mg, 0.826 mmol) y se calentó en un aparato de microondas por 30 minutos a 100 °C. Después de 30 minutos se le agregó una alícuota adicional de isomilamina (190 µL, 1.65 mmol) y KOH (46.3 mg, 0.826 mmol) y la reacción se calentó en un aparato de microondas. Después de 30 minutos la reacción estaba completa. Se cargó directamente en una columna y se purificó usando FCC, eluyendo con heptano:EtOAc 1:2, para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.59 (br. s., 1H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 7.55 - 7.72 (m, 1H), 7.34 - 7.55 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 2.89 – 2.90 (m, 2H), 2.27 - 2.45 (m, 5H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈N₄O (M+H)⁺ 343.1554, encontrado 343.156.

b) (+) y (-)-2-(5-Hidroxi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

15 La resolución de los enantiómeros de 2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 35% (0.2% dietilamina en MeOH) en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 7.2 min) y (-) o (+)-2-(5-hidroxi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 10.2 min).

Ejemplo 94. a) (±)-2-(6-Etil-5-hidroxi-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



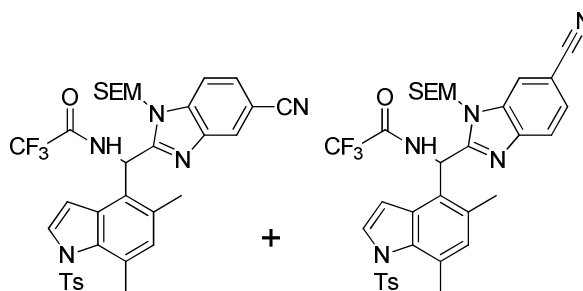
20 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído siguiendo los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo 93. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.87 – 7.93 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11 - 6.24 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 - 2.38 (m, 4H), 0.72 - 0.89 (m, 3H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀N₄O (M+H)⁺ 357.171, encontrado 357.1718.

25 b) (+) y (-)-2-(6-Etil-5-hidroxi-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

30 La resolución de los enantiómeros de 2-(6-etil-5-hidroxi-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 25% (0.2% dietilamina en MeOH) en CO₂, para producir (+) o (-)-2-(6-etil-5-hidroxi-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 4.5 min) y (-) o (+)-2-(6-etil-5-hidroxi-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 6.3 min).

Ejemplo 95

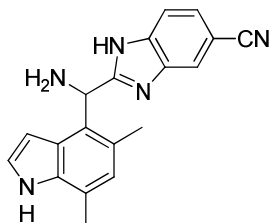
Ejemplo 95-A. (±)-N-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida y (±)-N-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida



Una solución de una mezcla de (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **64-A**) (240 mg, 0.399 mmol), DBU (0.18 mL, 1.198 mmol) y DPPA (0.26 mL, 1.19 mmol) en tolueno (4 mL), se dejó agitar a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con KHSO₄ ac. 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

El residuo resultante se disolvió en EtOH (8 mL) y se hidrogenó usando un aparato H-Cube® (1 atm, t.a., 10% Pd/C, 1 mL/min) hasta que la reacción se terminó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL), y se le agregó DIPEA (0.14 mL, 0.8 mmol) y (CF₃CO)₂O (0.084 mL, 0.599 mmol) a t.a. Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 55:45) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 696.28 (M+H).

15 Ejemplo 95-B. a) (\pm)-2-(Amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



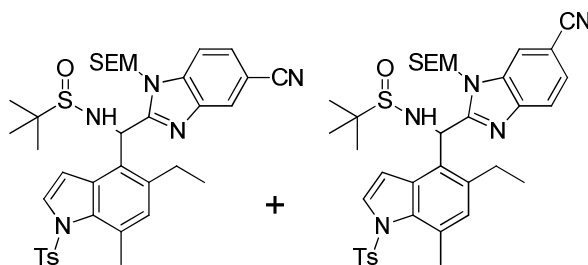
El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida y (\pm)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida como se describe en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm . ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.88 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.48 (app dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.11 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.19 (s, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₇N₅ (M+H)⁺ 316.1557, encontrado 316.1563.

b) (+) y (-)-2-(Amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 50% *i*-PrOH (con 0.2% DEA) en CO₂ para producir (+)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 0.6 min) y (-)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 1.2 min).

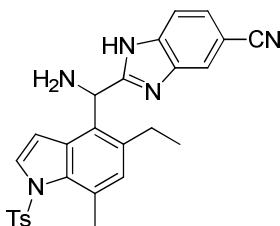
Ejemplo 96

Ejemplo 96-A. (\pm)-*N*-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfenamida y (\pm)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfenamida



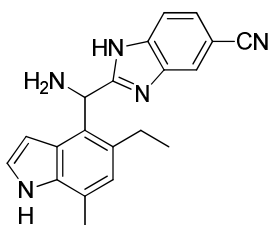
Una suspensión de una mezcla de 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **117-A**) (500 mg, 0.816 mmol), y (±)-2-metilpropano-2-sulfonamida (129 mg, 1.061 mmol) en Ti(O-*i*Pr)₄ (1.43 mL, 4.90 mmol), se agitó a 90 °C por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y luego se diluyó con MeOH (30 mL). A la mezcla se le agregó en porciones NaBH₄ (617 mg, 16.32 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. Se agregó a la mezcla Celite® y después la mezcla se diluyó con H₂O con agitación. La mezcla se filtró. La torta de Celite® se lavó con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio los compuestos del título como una mezcla, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 718.6 (M+H).

Ejemplo 96-B. (±)-2-(Amino(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una solución de una mezcla de (±)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (574 mg, 0.8 mmol) en HCl 1M en MeOH (10 mL), se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, y después a 60 °C por 18 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ ac. 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/1 to 0/1) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 484.2 (M+H).

Ejemplo 96-C. a) (±)-2-(Amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

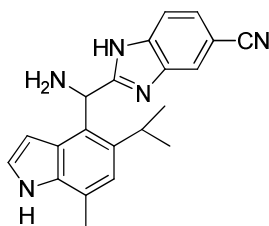


El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-2-(amino(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo **64-C**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.50 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 – 7.60 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=3.00 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.75 – 5.83 (m, 1H), 2.92 – 3.02 (m, 1H), 2.81 – 2.91 (m, 1H), 2.51 (d, *J*=0.76 Hz, 3H), 1.29 (t, *J*=7.58 Hz, 3H). HRMS calc. para C₂₀H₁₉N₅ (M+H)⁺ 330.1713, encontrado 330.1707.

b) (+) y (-)-2-(Amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 0.2% dietilamina en EtOH, para producir (+)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 6.6$ min) y (-)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 9.4$ min).

Ejemplo 97. a) (±)-2-(Amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



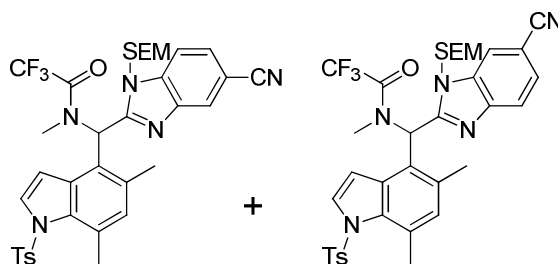
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que resultó en 2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 96), partiendo de 5-isopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 50-A). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3 con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.50 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=1.50, 8.30$ Hz, 1H), 7.05 - 7.20 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.71 - 5.88 (m, 1H), 3.33 - 3.48 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.21 - 1.33 (m, 3H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 344.1870, encontrado 344.1865.

b) (+) y (-)-2-(Amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 15% EtOH en heptano para producir (+) o (-)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 10.5$ min) y (-) o (+)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 19.4$ min).

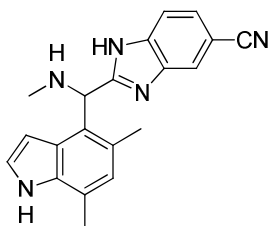
Ejemplo 98

Ejemplo 98-A. (±)-*N*-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida y (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida



A una solución de una mezcla de (±)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida y (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 95-A) (300 mg, 0.431 mmol) en DMF anhidra (4 mL), se le agregó NaH (dispersión en aceite a 60%, 22.42 mg, 0.560 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a t.a., se le agregó MeI (0.054 mL, 0.862 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 16 h a t.a., la reacción se apagó con NH_4Cl ac. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 65:35) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) m/z 710.43 ($\text{M}+\text{H}$).

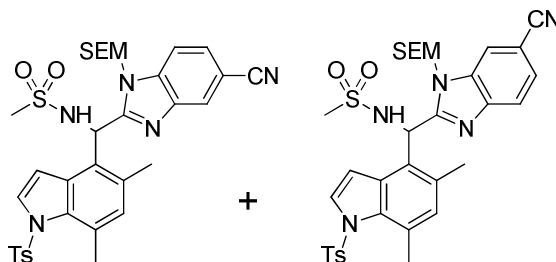
Ejemplo 98-B. (±)-2-((5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida y (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida como se describe en los Ejemplos **64-B** y **64-C**. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 9.52 (br. s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₉N₅ (M+H)⁺ 330.1713, encontrado 330.1716.

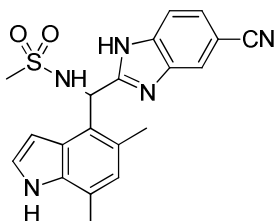
Ejemplo 99

Ejemplo 99-A. (±)-*N*-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)metanesulfonamida y (±)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)metanesulfonamida



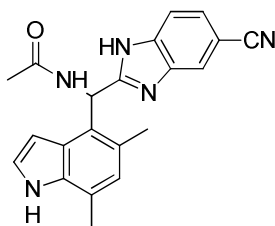
A una solución de una mezcla de (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo, (±)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (114 mg, 0.190 mmol), y DBU (0.086 mL, 0.569 mmol) en tolueno (1.9 mL), se le agregó DPPA (0.123 mL, 0.569 mmol) a t.a. Después de agitar durante 15 h a t.a., se le agregó más DBU (0.029 mL, 0.190 mmol) y DPPA (0.041 mL, 0.190 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con KHSO₄ ac. 1M y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Una solución del residuo resultante se disolvió en EtOH (4 mL) y se hidrogenó usando el aparato H-Cube® (1 atm, t.a., 10% Pd/C, 1 mL/min.) por 1.5 h. La mezcla se concentró y se disolvió en CH₂Cl₂ (1.9 mL) a lo que se agregó DIPEA (0.066 mL, 0.380 mmol) y Ms₂O (49.6 mg, 0.285 mmol) a t.a. Después de agitar durante 1 h, se le agregó más DIPEA (0.066 mL, 0.380 mmol) y Ms₂O (49.6 mg, 0.285 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con salmuera y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI⁺) *m/z* 678.4 (M+H).

Ejemplo 99-B. (±)-*N*-((5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)metanesulfonamida



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-*N*-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)metanesulfonamida y (\pm)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)metanesulfonamida como se describe en los Ejemplos 64-B y 64-C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (s, 1 H) 7.97 (br. s, 1 H) 7.58 - 7.60 (m, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.18 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.35 - 6.37 (m, 2 H) 2.82 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 394.1332, encontrado 394.1332.

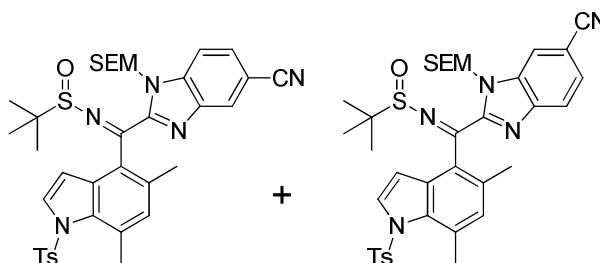
Ejemplo 100. (\pm)-*N*-((5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)acetamida



10 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 99 usando Ac_2O en lugar de Ms_2O en el Ejemplo 99-A. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.96 (s, 1 H) 8.71 (d, $J=7.33$, 1 H) 7.99 (br. s, 1 H) 7.58 (br. s, 1 H) 7.51 (dd ap., $J=8.34$, 1.52 Hz, 1 H) 7.12 (t ap., $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.72 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 6.05 (dd, $J=3.03$, 1.77 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 358.1663, encontrado 358.1663.

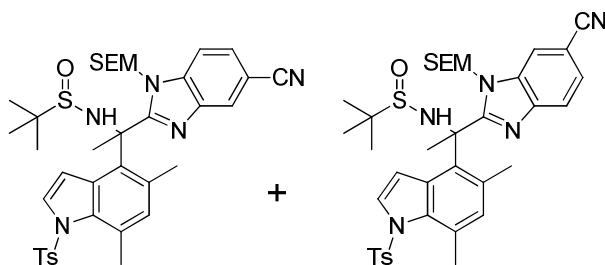
Ejemplo 101

15 **Ejemplo 101-A. (\pm)-*N*-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (\pm)-*N*-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**



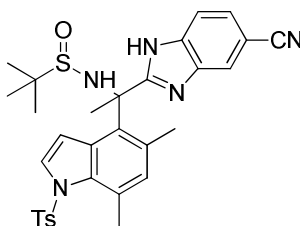
20 Una suspensión de una mezcla de 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo 75-A) (96 mg, 0.769 mmol), y $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (1.4 mL, 4.89 mmol), se dejó agitando a 90 °C. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) m/z 702.54 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 101-B. (\pm)-*N*-((1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (\pm)-*N*-((1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



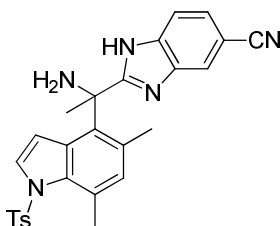
A una solución de (\pm)-*N*-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (\pm)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (410 mg, 0.584 mmol) en THF (5 mL), se le agregó MeMgCl (3 M en THF, 0.584 mL, 1.752 mmol), y la reacción se dejó agitar a t.a. por 50 min. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 718.73 (M+H).

Ejemplo 101-C. (\pm)-*N*-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



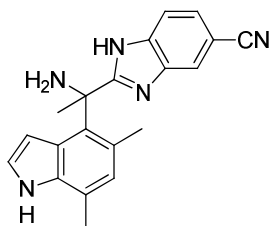
El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-*N*-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (\pm)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida como se describe en el Ejemplo 64-B. MS (ESI+) *m/z* 598.47 (M+H).

Ejemplo 101-D. (\pm)-2-(1-Amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una solución de (\pm)-*N*-(1-(5-cyanobenzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (97 mg, 0.165 mmol) y HCl (1.25 M en MeOH) (792 μ L, 0.990 mmol) se dejó agitar a t.a. por 17 h. La mezcla se concentró y luego se diluyó con NaOH ac. 1M, salmuera y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100:0 a 10:1) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 484.44 (M+H).

Ejemplo 101-E. a) (\pm)-2-(1-Amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



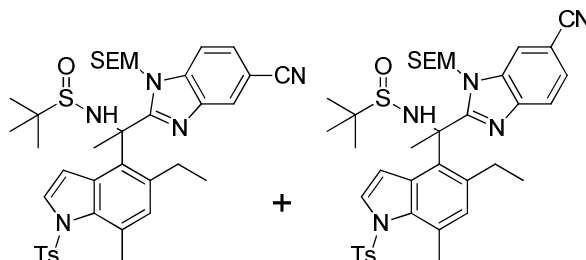
El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo **64-C**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.53 (br. d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.41 (br. d, $J=7.73$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.59 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 330.1713, encontrado 330.1718.

b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 30% MeOH (con 0.2% DEA) en CO_2 , para producir (+)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 1.6$ min) y (-)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.2$ min).

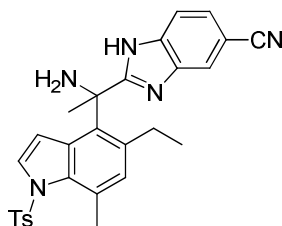
Ejemplo 102

Ejemplo 102-A. (\pm)-*N*-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida y (\pm)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida



Una mezcla de los compuestos del título se sintetizó a partir de una mezcla de 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **117-A**), de forma análoga a la preparación del Ejemplo **101-B**. MS (ESI+) m/z 732.7 ($\text{M}+\text{H}$).

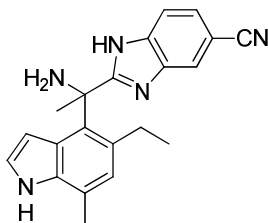
Ejemplo 102-B. (\pm)-2-(1-Amino-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



Una solución de (\pm)-*N*-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida y (\pm)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (330 mg, 0.451 mmol) en HCl 1M en MeOH (5 mL), se agitó a 60 °C por 6 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 ac. 5%. Las capas se separaron y

la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (CH₂Cl₂/EtOH = 1/0 a 9/1) para producir el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 496.4 (M-H).

Ejemplo 102-C. a) (±)-2-(1-Amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5

El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo 64-C. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.47 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J*=1.50, 8.60 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J*=3.00 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.13 (dd, *J*=2.00, 3.00 Hz, 1 H), 2.49 - 2.60 (m, 1 H), 2.47 (d, *J*=0.76 Hz, 3 H), 2.43 - 2.52 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 0.98 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₁N₅ (M+H)⁺ 344.1870, encontrado 344.1876.

10

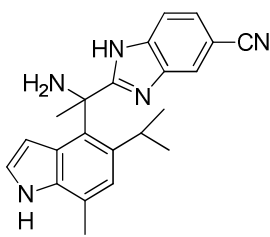
b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 15% EtOH, para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 12.0 min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 15.6 min).

15

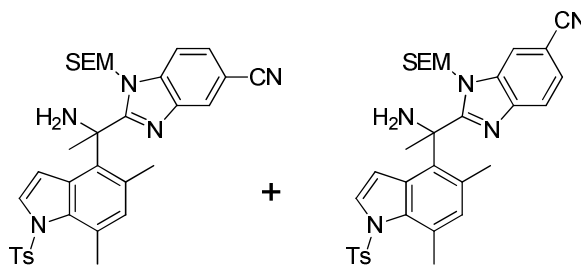
Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
102-D a)	<p>(±)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5% TFA) δ ppm 8.08 (dd, <i>J</i> = 0.88, 1.39 Hz, 1H), 7.57 - 7.78 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 3.03 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 1.89, 3.41 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H) 2.52 (s, 3H), 1.72 - 1.88 (m, 1H), 0.58 - 1.08 (m, 4H).	calc. para C ₂₂ H ₂₁ N ₅ (M+H) ⁺ 356.187, encontrado 356.1876.
102-D b)	<p>(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal usando una columna CHIRALPAK® AD con 15% EtOH en heptano para producir (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 9.95 min) y (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 14.66 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
102-E a)	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con aproximadamente 5μL de TFA) δ ppm 9.55 (br. s., 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.46 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.28 Hz, 1 H), 2.67 - 2.81 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.04 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 3 H), 0.85 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 3 H).	calc. para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ (M+H) ⁺ 358.2026, encontrado 358.2021.
102-E b)	<p>(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral de fase normal, usando una columna CHIRALCEL® OD con 15% EtOH para producir (+) o (-)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 7.0 min) y (-) o (+)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 10.0 min).</p>		

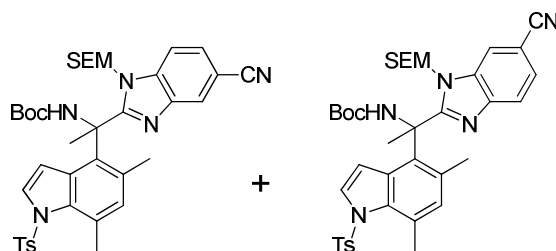
Ejemplo 103

Ejemplo 103-A. (±)-2-(1-Amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



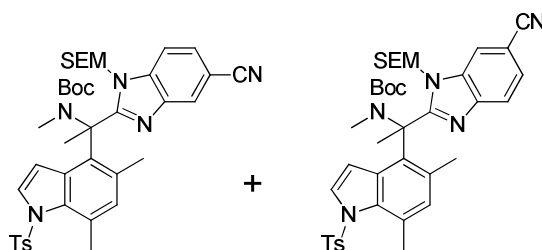
A una solución de una mezcla de (±)-*N*-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida y (±)-*N*-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (280 mg) en MeOH anhidro (1.07 mL), se le agregó HCl (1.25 M en MeOH) (0.683 mL, 0.854 mmol) a t.a. Después de agitar durante 1 h, se le agregó más HCl (1.25 M en MeOH) (0.683 mL, 0.854 mmol). Después de agitar durante 2.5 h más, la reacción se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M, salmuera y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 40:60) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 614.35 (M+H).

Ejemplo 103-B. (±)-1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)carbamato de *ter*-butilo y (±)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)etil)carbamato de *ter*-butilo



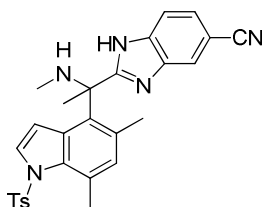
Una mezcla de (\pm)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (153 mg, 0.249 mmol) y Boc₂O (544 mg, 2.492 mmol), se dejó agitando a 60 °C por 6.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y luego se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 65:35) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 714.64 (M+H).

Ejemplo 103-C. (\pm)-1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo y (\pm)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo



A una mezcla de (\pm)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo y (\pm)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo (146 mg, 0.204 mmol) y NaH (60%, 16.36 mg, 0.409 mmol) en DMF (2 mL), se le agregó MeI (0.023 mL, 0.368 mmol) a t.a. Después de agitar durante 1.5 h, se le agregó más NaH (60%, 16.36 mg, 0.409 mmol) y MeI (0.023 mL, 0.368 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 60:40) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 728.54 (M+H).

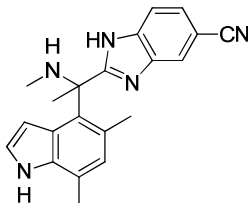
Ejemplo 103-D. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una solución de (\pm)-1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo y (\pm)-1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil(metil)carbamato de *ter*-butilo (95 mg, 0.130 mmol) en MeOH (326 μ L) se mezcló con HCl 4 M en dioxano (0.65 mL, 2.61 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C por 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con Na₂CO₃ ac. 2M, salmuera y EtOAc. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 40:60) para producir el compuesto del título.

MS (ESI-) m/z 496.34(M-1).

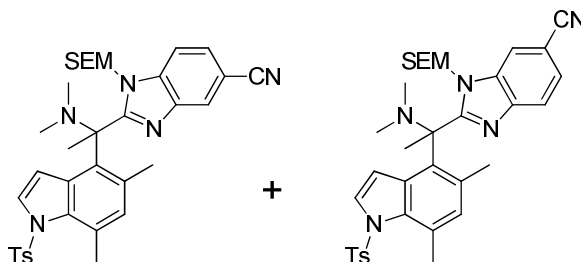
Ejemplo 103-E. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo **64-C**. ^1H RMN (sal TFA, 400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.93 (br. s, 1 H), 8.03 (br. s, 1 H), 7.56 – 7.63 (br. m, 2 H), 7.20 – 7.21 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.12 (d, $J=3.16$ Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5$ (M+H) $^+$ 344.1870, encontrado 344.1867.

Ejemplo 104

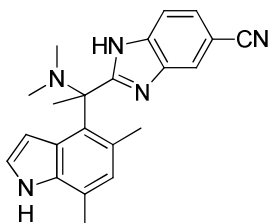
10 **Ejemplo 104-A. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo**



15 Una solución de una mezcla de (\pm)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **103-A**) (150 mg, 0.244 mmol), K_2CO_3 (169 mg, 1.222 mmol) y MeI (0.076 mL, 1.222 mmol) en DMF (2.4 mL), se dejó agitando a 45 °C por 17.5 h. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con Na_2CO_3 ac. 2M, salmuera y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 60:40) para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) m/z 642.52 (M+H).

20

Ejemplo 104-B. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

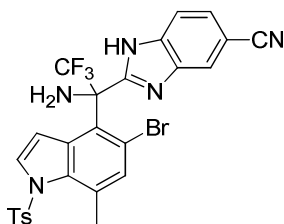


25 El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo como se describe en

los Ejemplos **102-B** y **64-C**. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.56 - 8.08 (br. m, 2 H), 7.55 (m, $J=8.15$, 1.20 Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=3.23$ Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.28 (d, $J=3.23$ Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 358.2026, encontrado 358.2010.

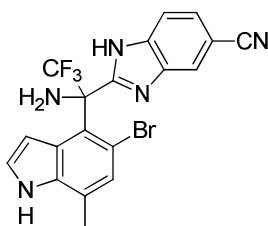
Ejemplo 105

- 5 **Ejemplo 105-A.** (\pm)-2-(1-Amino-1-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **81-A**), siguiendo el mismo procedimiento de los Ejemplos **33-A** y **38-A**. MS (ESI+) m/z 602.0, 603.9 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 105-B. a) (\pm)-2-(1-Amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

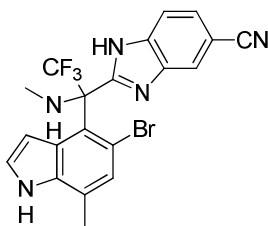


- 15 Al (\pm)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (203 mg, 0.337 mmol) en EtOH (3.3 mL) se le agregó etóxido de sodio (solución al 22% en EtOH) (2.5 mL, 6.74 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.61 (br. s., 1 H) 11.37 (br. s., 1 H) 8.25 (m) 7.94 (m) 7.83 - 7.90 (m) 7.51 - 7.61 (m) 7.33 (br. s., 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.92 (br. s., 1 H) 3.22 (s, 2 H) 2.46 (d, $J=0.51$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 448.0379, encontrado 448.0389.

b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

- 25 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% MeOH en CO_2 , para producir (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.9$ min) y (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 7.9$ min).

Ejemplo 106. a) (\pm)-2-(1-(5-Bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



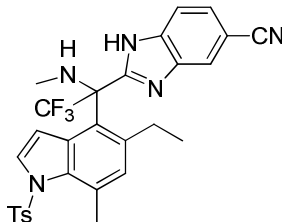
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo **105**, se usó metilamina en MeOH en lugar de amoniaco en etanol en el Ejemplo **105-A**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃, con 1% de TFA) δ ppm 8.11 (s, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=3.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H), 7.14 (br. s., 1 H), 2.51 (d, *J*=0.8 Hz, 3 H), 2.19 (d, *J*=0.6 Hz, 3 H); HRMS calc. para C₂₀H₁₅BrF₃N₅ (M+H)⁺ 462.0536, encontrado 462.0544.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-Bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 10% etanol (con 0.2% dietilamina) en heptano, para producir (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 13.04 min) y (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (*t*_r = 18.92 min).

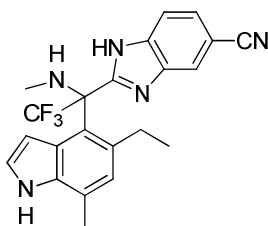
Ejemplo 107

Ejemplo 107-A. (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo como se describe en el Ejemplo **105-A**, se usó metilamina en MeOH en lugar de amoniaco en etanol. MS (ESI+) *m/z* 566.79 (M+H).

Ejemplo 107-B. a) (±)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



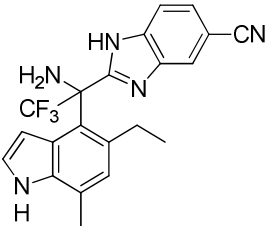
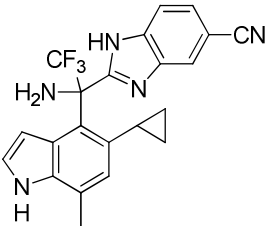
El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo **64-C**. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.02 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.42 Hz, 1 H) 7.61 (app dd, *J*=8.42, 1.45 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.42 (br. s., 1 H) 2.45 - 2.62 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H) 1.00 (t,

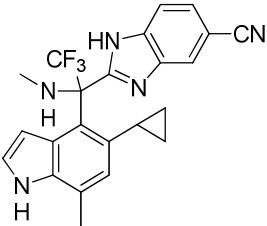
$J=7.33$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5$ (M+H)⁺ 412.1744, encontrado 412.1745.

b) (+) y (-)-2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

5 La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 5-55% MeOH (con DEA) en CO₂, para producir (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.2$ min) y (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.4$ min).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar.

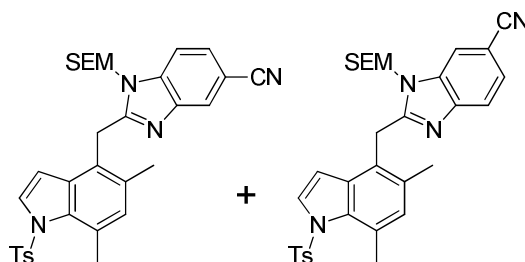
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
107-C a)	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (br. s), 7.86 (br. d, $J=8.36$ Hz), 7.75 (br. s), 7.55 (app d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 7.48 (app d, $J=8.11$ Hz), 7.05 (d, $J=3.29$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.35 (br. s, 1 H), 2.79 – 2.83 (m, 1 H), 2.42 – 2.53 (m, 4 H), 1.03 (t, $J=7.39$ Hz, 3 H).	calc. para $C_{21}H_{18}F_3N_5$ (M+H) ⁺ 398.1590, encontrado 398.1585.
107-C b)	<p>(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral usando una columna Lux® Cellulose-2 con 30% EtOH en heptano para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 4.2$ min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo ($t_r = 6.2$ min).</p>		
107-D a)	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con about 5% TFA) δ 9.45 (br. s., 1H), 8.20 (t, $J=1.07$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.14$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=2.97$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 2.49 (d, $J=0.76$ Hz, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.66 - 0.76 (m, 1H), 0.49 - 0.60 (m, 1H), 0.17 - 0.29 (m, 1H).	calc. para $C_{22}H_{18}F_3N_5$ (M+H) ⁺ 410.1593, encontrado 410.1589.

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
107-D b)	(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
	La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante separación quiral usando Lux® Cellulose-2 con 20% EtOH en heptano para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 5.95 min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 10.6 min).		
107-E a)	 (±)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃ con about 5% TFA) δ 9.46 (br. s., 1H), 8.16 - 8.34 (m, 1H), 7.80 - 7.97 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> =3.03 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.56 (s, 1H), 2.52 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 1H), 0.79 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.78 (m, 1H), 0.53 - 0.65 (m, 1H), 0.19 - 0.34 (m, 1H).	calc. para C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₅ (M+H) ⁺ 424.1749, encontrado 424.1750.
107-E b)	(+) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo		
	La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante separación quiral usando una columna CHIRALPAK® AD con 15% EtOH en heptano para producir (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.5 min) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 6.6 min).		

Ejemplo 108

Ejemplo 108-A. 2-((5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

5

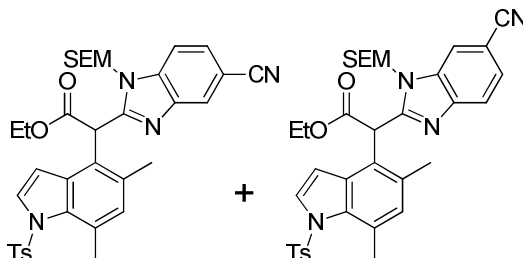


Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 201 mg, 5.02 mmol) a una solución de 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **58-B**) (1.9 g, 4.18 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C. Después de 5 min, se le agregó SEMCl (0.890 mL, 5.02 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se dividió entonces entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo

10

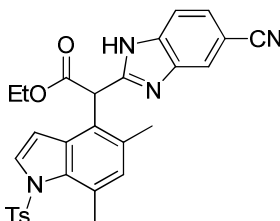
se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-60% EtOAc en heptano) para proveer la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 585.4 (M+H).

5 **Ejemplo 108-B. (\pm)-2-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo y (\pm)-2-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo**



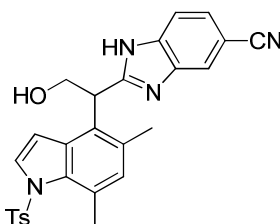
10 Se agregó LHMDS (1.0 M en THF, 2.29 mL, 2.29 mmol) a una solución de una mezcla de 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (535 mg, 0.915 mmol) y cloroformiato de etilo (1.76 mL, 18.3 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución saturada de NH_4Cl para apagar el exceso de base. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) m/z 657.3 (M+H).

15 **Ejemplo 108-C. (\pm)-2-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo**



20 Se agregó HCl en dioxano (4 M, 2.28 mL, 9.13 mmol) a una solución de una mezcla de (\pm)-2-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo y (\pm)-2-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo (600 mg, 0.913 mmol) en EtOH (12 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche y después se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para producir el compuesto del título. El residuo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 527.3 (M+H).

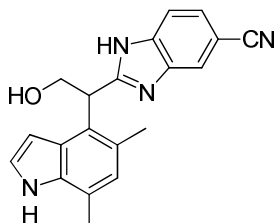
Ejemplo 108-D. (\pm)-2-(1-(5,7-Dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



25 Se agregó NaBH_4 (518 mg, 13.7 mmol) a una solución de (\pm)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)acetato de etilo (481 mg, 0.913 mmol) en MeOH (10 mL) a 23 °C. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente por 2 h. Se agregó una alícuota adicional de NaBH₄ (1.03 g, 27.4 mmol) a la mezcla. Después de 1 h, se le agregó NH₄Cl ac. sat. y la mezcla resultante se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 485.2 (M+H).

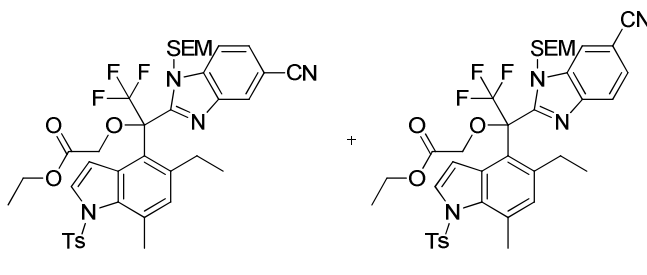
5 **Ejemplo 108-E. (±)-2-(1-(5,7-Dimetil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



10 Una mezcla de (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo, isoamilamina (103 mg, 1.18 mmol) y KOH (66.0 mg, 1.18 mmol) en EtOH (2 mL), se agitó a 100 °C por 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con HPLC de fase inversa (HC-B) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) 9.18 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.47 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 7.01 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 5.79 - 5.86 (m, 1 H) 4.92 (dd, *J*=8.91, 5.49 Hz, 1 H) 4.59 (dd, *J*=10.99, 9.09 Hz, 1 H) 3.92 (dd, *J*=11.05, 5.49 Hz, 1 H) 2.42 (s, 6 H). MS (ESI+) *m/z* 331.3 (M+H).

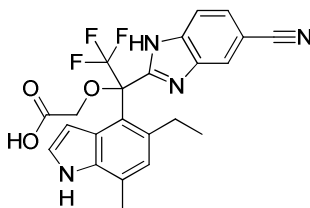
15 **Ejemplo 109**

Ejemplo 109-A. (±)-2-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acetato de etilo y (±)-2-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acetato de etilo



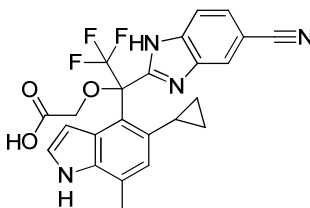
20 A una solución de una mezcla de (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **80-A**) (150 mg, 0.220 mmol) en THF (2.2 mL), se le agregó NaH (60%, 26.4 mg, 0.659 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se le agregó 2-bromoacetato de etilo (0.122 mL, 1.098 mmol) a la misma temperatura. Después de agitar durante 17 h, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 65:35) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 769.6 (M+H).

30 **Ejemplo 109-B. Acido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético**



Una solución de una mezcla de (\pm)-2-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acetato de etilo y (\pm)-2-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acetato de etilo (153 mg, 0.199 mmol) y HCl (1.25 M en MeOH) (1592 μ L, 1.990 mmol), se dejó agitando a 60 °C por 0.5 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró. Una suspensión del residuo y KOH (112 mg, 1.99 mmol) en EtOH (2 mL) se dejó agitando a 100 °C por 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1 H), 7.71 (br. d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=1.51, 8.59 Hz, 1 H), 7.06 (br. s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.11 (br. s, 1 H), 4.17 (d, *J*=16.17 Hz, 1 H), 3.95 (d, *J*=16.17 Hz, 1 H), 2.70 – 2.85 (br. m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 – 2.44 (br. m, 1 H) 1.06 (br. t, 3 H). HRMS calc. para C₂₃H₁₉F₃N₄O₃ (M+H)⁺ 457.1488, encontrado 457.1474.

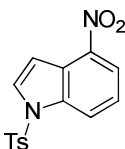
Ejemplo 109-C. Acido (\pm)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético



El compuesto del título se sintetizó usando procedimientos similares a los que se muestran en el Ejemplo 109-A y B usando 5-ciclopropil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 48-D) en el Ejemplo 70-A. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 9.28 (br. s., 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.45 (s, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 1 H) 3.94 - 4.04 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 1.62 (br. s., 1 H) 0.65 - 0.77 (m, 1 H) 0.52 - 0.64 (m, 1 H) 0.27 - 0.41 (m, 1 H) ppm -0.09 - 0.07 (m, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 469.3 (M+H).

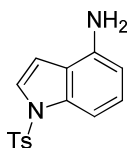
Ejemplo 110

Ejemplo 110-A. 4-Nitro-1-tosil-1*H*-indol



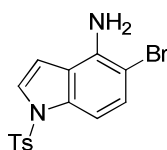
A una suspensión de 4-nitro-1*H*-indol (CAS #: 4769-97-5) (10.4 g, 64.1 mmol) en DMF (401 mL) a 0 °C se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 3.85 g, 96 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 15 minutos, a la suspensión roja se le agregó TsCl (14.67 g, 77 mmol). La reacción se volvió amarilla y se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos la reacción se apagó con hielo/H₂O, y la mezcla se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para proveer el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.15 - 8.29 (m, 2 H) 7.96 (m, 2 H) 7.60 (t, *J*=8.21 Hz, 1 H) 7.42 (m, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H).

Ejemplo 110-B. 1-Tosil-1*H*-indol-4-amina



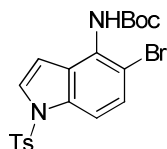
- 5 A 4-nitro-1-tosil-1*H*-indol (20.2 g, 63.9 mmol) en EtOAc (639 mL) se le agregó Pd/C a 10% (6.80 g, 6.39 mmol) y la mezcla se agitó bajo hidrógeno. Después de 4 horas la reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-70% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 287.1 (M+H).

Ejemplo 110-C. 5-Bromo-1-tosil-1*H*-indol-4-amina



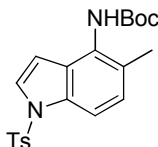
- 10 A 1-tosil-1*H*-indol-4-amina (9.1 g, 31.8 mmol) en DMF (300 mL) a -20 °C se le agregó NBS (5.60 g, 31.5 mmol) y la mezcla se agitó a -20 °C. Después de 5 minutos, la reacción se apagó con NaHCO₃ ac. sat., después con solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrajo con EtOAc (tres veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 364.9, 366.9 (M+H).

Ejemplo 110-D. (5-Bromo-1-tosil-1*H*-indol-4-il)carbamato de *ter*-butilo



- 15 A una solución de 5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-4-amina (12.2 g, 33.4 mmol) en THF (167 mL) se le agregó Boc₂O (21.8 g, 100 mmol) y después DMAP (0.61 g, 5.01 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 2 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proveer 24.9 g de un aceite pardo. La mezcla se disolvió en DCM (300 mL) y se le agregó TFA (6.78 mL, 88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 minutos se le agregó más TFA (3.4 mL, 44 mmol). Después de 1 hora la reacción total se basificó con NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (br. s., 1 H) 7.87 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 6.61 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).
- 20

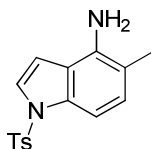
- 25 **Ejemplo 110-E. (5-Metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)carbamato de *ter*-butilo**



A una solución de (5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-4-il)carbamato de *ter*-butilo (9.95 g, 21.38 mmol) en tolueno (194 mL) se le agregó metiltrifluoroborato de potasio (13 g, 107 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1.75 g, 2.138 mmol) y Cs₂CO₃ (20.90 g, 64.1 mmol) y finalmente agua (19.44 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C. Después de agitar durante

la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó HCl 1N (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proveer el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI-) *m/z* 399.2 (M-H).

Ejemplo 110-F. 5-Metil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina

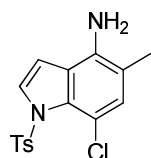


5

A una solución de (5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)carbamato de *ter*-butilo (10.5 g, 26.2 mmol) en DCM (197 mL) se le agregó TFA (65.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos la reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-70% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 301.1 (M+H).

10

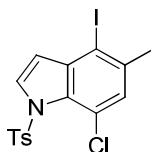
Ejemplo 110-G. 7-Cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina



15

A una solución de 5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina (0.52 g, 1.731 mmol) en acetonitrilo (17.31 mL) se le agregó NCS (0.231 g, 1.731 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 2 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con NaHCO₃ ac. sat., y con tiosulfato de sodio sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-80% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 335.0 (M+H).

Ejemplo 110-H. 7-Cloro-4-yodo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol



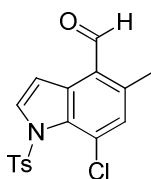
20

A una suspensión de 7-cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina (0.35 g, 1.04 mmol) en EtOAc (6.18 mL) y agua (4.12 mL) a 0 °C se le agregó HCl conc. (0.181 mL, 2.091 mmol) y después gota a gota una solución de nitrito de sodio (0.087 g, 1.254 mmol) en agua (0.4 mL). Después de 25 minutos se le agregó una solución de KI (0.521 g, 3.14 mmol) en agua (1 mL) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.43 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 6.79 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H).

25

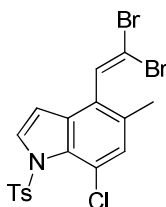
Ejemplo 110-I. 7-Cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído

30



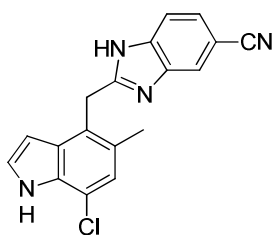
5 A una solución de 7-cloro-4-yodo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol (98 mg, 0.220 mmol) y DMF (34 μ L, 0.440 mmol) en éter ciclopentil metílico (2 mL) a -78 °C, se le agregó *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos, 114 μ L, 0.286 mmol). Después de 80 minutos se le agregó más *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos, 0.11 mL, 0.286 mmol). Después de 15 minutos más la reacción se apagó con MeOH (0.5 mL) y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-50% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 347.9 (M+H).

Ejemplo 110-J. 7-Cloro-4-(2,2-dibromovinil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol



10 A una solución de 7-cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (48 mg, 0.138 mmol) y PPh₃ (109 mg, 0.414 mmol) en DCM (1.4 mL) a 0 °C, se le agregó CBr₄ (68.6 mg, 0.207 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-50% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.00 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.73 (m, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.42 (m, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 6.71 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H).

Ejemplo 110-K. 2-((7-Cloro-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

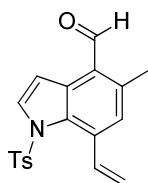


20 Una solución de 7-cloro-4-(2,2-dibromovinil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol (67 mg, 0.133 mmol), 3,4-diaminobenzonitrilo (26.6 mg, 0.200 mmol) y DABCO (44.8 mg, 0.399 mmol) en NMP (0.5 mL) se agitó a 110 °C. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer 2-((7-cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo. El compuesto obtenido se disolvió en EtOH (5.0 mL), y se añadieron KOH (0.118 g, 2.105 mmol) e isoamilamina (0.489 mL, 4.21 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas por 30 minutos.

25 La mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.50 (s, 1 H) 11.33 (br. s., 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.52 - 6.63 (m, 1 H) 4.45 (s, 2 H) 2.39 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₈H₁₃ClN₄ (M+H)⁺ 321.0902, encontrado 321.0906.

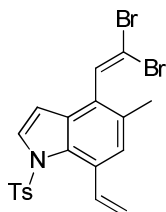
Ejemplo 111

30 **Ejemplo 111-A. 5-Metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-carbaldehído**



5 A una suspensión de 7-cloro-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **110-E**) (73 mg, 0.210 mmol) y complejo de anhídrido piridin vinilborónico (152 mg, 0.630 mmol) y K_2CO_3 (290 mg, 2.09 mmol) en tolueno (1.7 mL), se añadieron agua (0.7 mL) $Pd(OAc)_2$ (4.71 mg, 0.021 mmol) y S-Phos (CAS# 657408-07-6) (17.2 mg, 0.042 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C. Después de 1 hora la reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-40% en heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 340.1 (M+H).

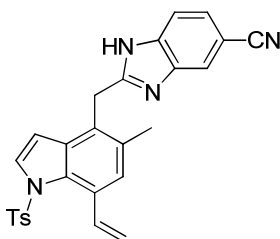
Ejemplo 111-B. 4-(2,2-Dibromovinil)-5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol



10 A una solución de 5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-carbaldehído (50 mg, 0.147 mmol) y PPh_3 (116 mg, 0.442 mmol) en DCM (1.5 mL) a 0 °C, se le agregó CBr_4 (73.3 mg, 0.221 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-50% en heptano), para proveer el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.76 - 7.91 (m, 2 H) 7.43 - 7.61 (m, 3 H) 7.17 - 7.43 (m, 3 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 5.59 (dd, $J=17.18$, 1.26 Hz, 1 H) 5.27 (dd, $J=10.99$, 1.14 Hz, 1 H) 2.28 - 2.35 (m, 3 H) 2.18 - 2.28 (m, 3 H).

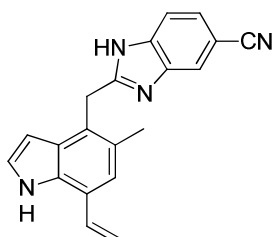
15

Ejemplo 111-C. 2-((5-Metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



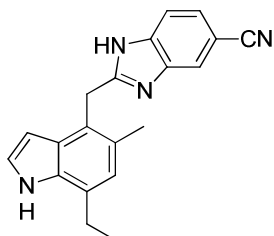
20 Una solución de 4-(2,2-dibromovinil)-5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol (57 mg, 0.115 mmol) y 3,4-diaminobenzonitrilo (23 mg, 0.173 mmol) y DABCO (38.7 mg, 0.345 mmol) en NMP (0.5 mL) se agitó a 110 °C. Después de 80 minutos la mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y después se calentó de nuevo a 110 °C por 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 467.2 (M+H).

Ejemplo 111-D. 2-((5-Metil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 Se disolvió 2-((5-metil-1-tosil-7-vinil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (23 mg, 0.049 mmol) en EtOH (1 mL), y se añadieron KOH (27.7 mg, 0.493 mmol) e isoamilamina (0.11 mL, 0.986 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas por 30 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C en el microondas por otros 15 minutos. La reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 313.1 (M+H).

Ejemplo 111-E. 2-((7-Etil-5-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

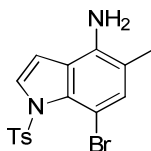


10 A una solución de 2-((5-metil-7-vinil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (11 mg, 0.035 mmol) en EtOAc (0.7 mL) se le agregó Pd/C (5%, 3.75 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno. Después de 10 minutos la reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc, y se concentró. El residuo resultante se purificó directamente por RP-HPLC (HC-A), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (sal de TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.97 (br. s., 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.61 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.23 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.45 (dd, $J=3.16, 1.89$ Hz, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 2.81 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 1.25 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄ (M+H)⁺ 315.1604, encontrado 315.1609.

15

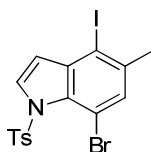
Ejemplo 112

Ejemplo 112-A. 7-Bromo-5-metil-1-tosil-1H-indol-4-amina



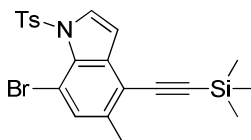
20 A una solución de 5-metil-1-tosil-1H-indol-4-amina (Ejemplo 110-F) (1.06 g, 3.53 mmol) en DMF (35.3 mL) a 0 °C se le agregó NBS (0.628 g, 3.53 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 5 minutos la reacción se apagó con NaHCO₃ ac. sat., después con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se extrajo con EtOAc (2x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-80% en heptano), para proveer el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 379.0, 380.9 (M+H).

25 **Ejemplo 112-B. 7-Bromo-4-yodo-5-metil-1-tosil-1H-indol**



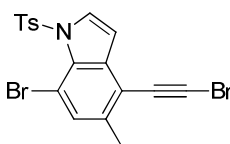
5 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina (0.83 g, 2.19 mmol) en EtOAc (12.16 mL) y agua (8.11 mL) a 0 °C se le agregó HCl conc. (0.380 mL, 4.38 mmol), y después gota a gota una solución de nitrito de sodio (0.181 g, 2.63 mmol) en agua (1.0 mL). Después de 10 minutos se le agregó una solución de KI (1.09 g, 6.57 mmol) en agua (2 mL), y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se apagó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio; las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-40% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.73 (m, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42 (m, *J*=8.08 Hz, 2 H) 6.80 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H).

Ejemplo 112-C. 7-Bromo-5-metil-1-tosil-4-((trimetilsilil)etnil)-1*H*-indol



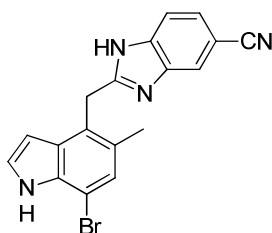
15 A una suspensión de 7-bromo-4-yodo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol (90 mg, 0.184 mmol), CuI (5.60 mg, 0.029 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16.9 mg, 0.015 mmol) en trietilamina (3 mL) se le agregó trimetilsililacetileno (0.036 mL, 0.257 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-40% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 6.85 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 0.27 - 0.31 (m, 9 H).

Ejemplo 112-D. 7-Bromo-4-(bromoetnil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol



20 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-1-tosil-4-((trimetilsilil)etnil)-1*H*-indol (70 mg, 0.152 mmol) y AgNO₃ (7.75 mg, 0.046 mmol) en acetona (0.8 mL) a 0 °C se le agregó una solución de NBS (38 mg, 0.213 mmol) en acetona (0.8 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-40% en heptano), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 6.91 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H).

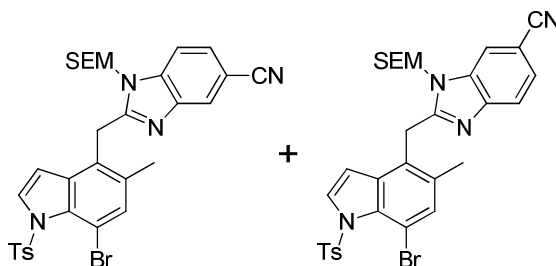
Ejemplo 112-E. 2-((7-Bromo-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una solución de 7-bromo-4-(bromoetnil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol (35 mg, 0.075 mmol) y 3,4-diaminobenzonitrilo (14.96 mg, 0.112 mmol) y DABCO (10.08 mg, 0.090 mmol) en NMP (0.3 mL), se agitó a 100 °C. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano). El residuo resultante se disolvió en EtOH (1.1 mL), se añadieron KOH (51.8 mg, 0.924 mmol) e isoamilamina (0.21 mL, 1.85 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C usando irradiación de microondas por 40 minutos. El residuo resultante se purificó directamente por RP-HPLC (HC-A), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (sal de TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.22 (br. s., 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.51 (dd, *J*=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.55 - 6.66 (m, 1 H) 4.47 (s, 2 H) 2.38 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₈H₁₃BrN₄ (M+H)⁺ 365.0396, encontrado 365.0408.

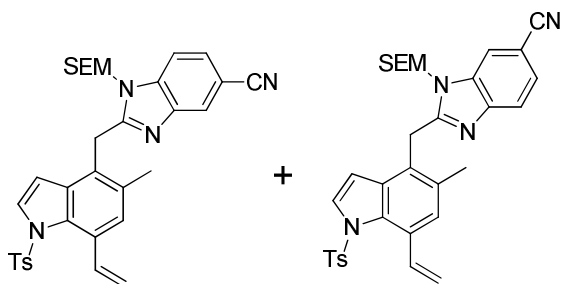
Ejemplo 113

Ejemplo 113-A. 2-((7-Bromo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-bromo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



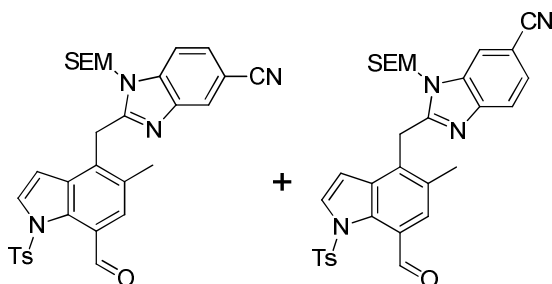
Una solución de 7-bromo-4-(bromoetnil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol (85 mg, 0.182 mmol) y 3,4-diaminobenzonitrilo (36.3 mg, 0.273 mmol) y DABCO (24.5 mg, 0.218 mmol) en NMP (0.7 mL), se agitó a 110 °C. Después de 3 horas la mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano). El residuo resultante se disolvió en THF (1.7 mL), se enfrió a 0 °C, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 9.38 mg, 0.234 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se le agregó gota a gota SEM-Cl (0.042 mL, 0.234 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la reacción se apagó con MeOH, después se le agregó agua, la reacción se extrajo con EtOAc (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI⁺) *m/z* 649.3, 651.2 (M+H).

Ejemplo 113-B. 2-((5-Metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



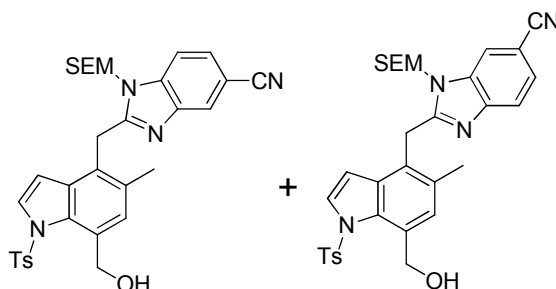
5 Una mezcla de 2-((7-bromo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-bromo-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (55 mg, 0.085 mmol) se disolvió en DME (0.6 mL) y agua (0.2 mL). Se añadieron complejo de anhídrido piridin vinilborónico (26.5 mg, 0.110 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9.8 mg, 8.5 μmol) y K₂CO₃ (11.7 mg, 0.085 mmol), y la reacción se calentó a 100 °C usando irradiación de microondas por 1 hora. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 597.5 (M+H).

10 **Ejemplo 113-C.** 2-((7-Formil-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-formil-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



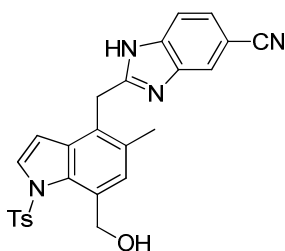
15 A una solución de 2-((5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-metil-1-tosil-7-vinil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (43 mg, 0.072 mmol) en dioxano (0.54 mL) y agua (0.18 mL) a 0 °C se añadieron 2,6-lutidina (0.017 mL, 0.144 mmol), OsO₄ (2.5% en *t*-BuOH, 18 μL, 1.44 μmol) y NaIO₄ (61.6 mg, 0.288 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos la mezcla se diluyó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl ac. sat. y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 599.4 (M+H).

Ejemplo 113-D. 2-((7-(Hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



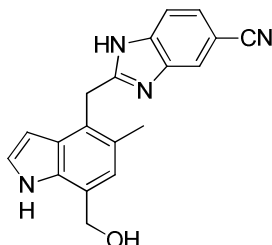
5 A una solución de 2-((7-formil-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-formil-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (26 mg, 0.043 mmol) en MeOH (0.9 mL) a 0 °C, se le agregó NaBH₄ (1.6 mg, 0.043 mmol). Después de 5 minutos la reacción se purificó directamente por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-100% en heptano), para proveer el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 601.4 (M+H).

Ejemplo 113-E. 2-((7-(Hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



10 A una solución de una mezcla de 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (14 mg, 0.023 mmol) en DCM (0.23 mL), se le agregó a 0 °C BF₃.OEt₂ (15 µL, 0.117 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proveer el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 471.2 (M+H).

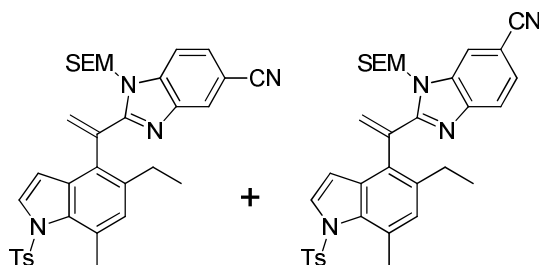
15 **Ejemplo 113-F. 2-((7-(Hidroximetil)-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



20 Una mezcla de 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (13 mg, 0.028 mmol), KOH (15.5 mg, 0.276 mmol) e isoamilamina (64 µL, 0.553 mmol) en EtOH (0.8 mL), se agitó a 100 °C usando irradiación de microondas por 45 minutos. La mezcla se purificó directamente usando RP-HPLC (HC-A), para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (sal de TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.84 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.22 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.44 - 6.51 (m, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 2.39 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₆N₄O (M+H)⁺ 317.1402, encontrado 317.1404.

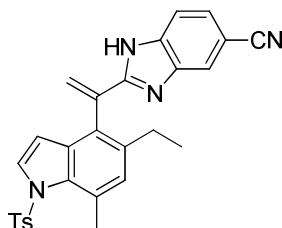
Ejemplo 114

25 **Ejemplo 114-A. 2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo**



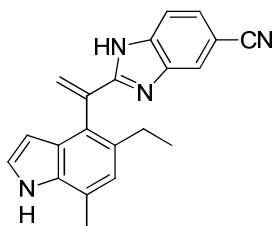
5 A una solución de (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo **77-A**) (302 mg, 0.480 mmol), DMAP (29.3 mg, 0.240 mmol) y Et₃N (0.666 mL, 4.80 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le agregó MsCl (0.112 mL, 1.441 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. La reacción se dejó calentando hasta temperatura ambiente y se agitó por 15 h. A la mezcla se añadieron más alícuotas de Et₃N (3.33 mL, 24.01 mmol) y MsCl (550 mg, 4.80 mmol). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente por 27 h. La reacción se apagó con NH₄OH a 28%. La mezcla se diluyó con H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Después de concentración, el residuo resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ en columna de vaporización instantánea [CH₂Cl₂/(EtOAc a 30% en CH₂Cl₂) = 45/55 a 35/65], para dar los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 611.3 (M+H).

Ejemplo 114-B. 2-(1-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



15 Una solución de una mezcla de 2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0.164 mmol) en HCl 1M en MeOH (10 mL), se agitó a 60 °C por 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. a 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 481.2 (M+H).

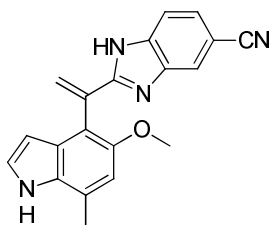
Ejemplo 114-C. 2-(1-(5-Etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



25 Una mezcla de 2-(1-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (79 mg, 0.164 mmol) y KOH (46.1 mg, 0.822 mmol) en EtOH (3 mL), se agitó a 100 °C por 0.5 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂/2,2,2-trifluoroetanol (aproximadamente 9/1). La mezcla se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (HC-A), (HC-B) para producir después el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 8.46

(br. s., 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J=1.14, 8.59$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.27 (t, $J=2.80$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.25 (s, 2 H), 2.47 - 2.65 (m, 5 H), 1.14 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{21}H_{18}N_4$ (M+H)⁺ 327.1610, encontrado 327.1612.

Ejemplo 115. 2-(1-(5-Metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



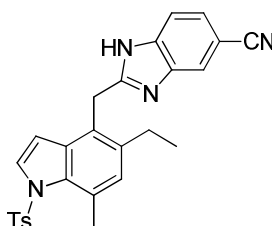
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **26-A**) de una manera similar como se muestra en el Ejemplo **114**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s) 7.65 - 7.84 (m) 7.44 - 7.56 (m) 7.15 - 7.36 (m, 1 H) 6.82 (d, $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.58 (dd, $J=14.84, 1.71$ Hz, 1 H) 6.14 (dd, $J=2.97, 1.96$ Hz, 1 H) 5.56 - 5.75 (m, 1 H) 3.57 (d, $J=0.88$ Hz, 3 H) 2.53 (br. s., 3 H). HRMS calc. para $C_{20}H_{16}N_4O$ (M+H)⁺ 329.1402, encontrado 329.1395.

10

Ejemplo 116

Ejemplo 116-A. 2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

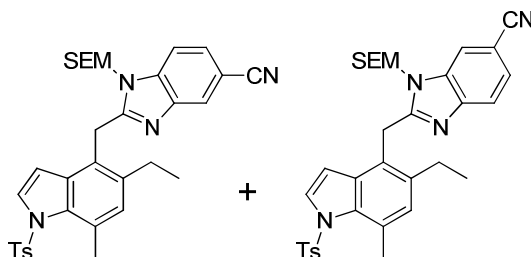


15

Se sintetizó 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo a partir de 5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **48-C**) de forma análoga a la preparación del Ejemplo **58**. MS (ESI+) m/z 469.5 (M+H).

20

Ejemplo 116-B. 2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

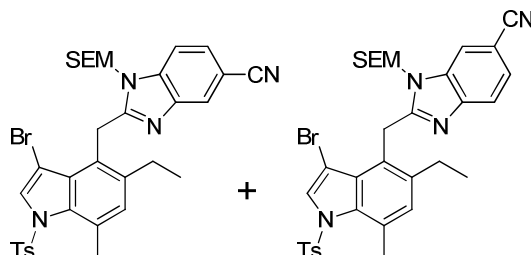


25

A una solución de 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (500 mg, 1.067 mmol) en THF (25 mL) se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 171 mg, 4.27 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h. A la mezcla se le agregó SEMCl (0.38 mL, 2.13 mmol) a temperatura ambiente, y

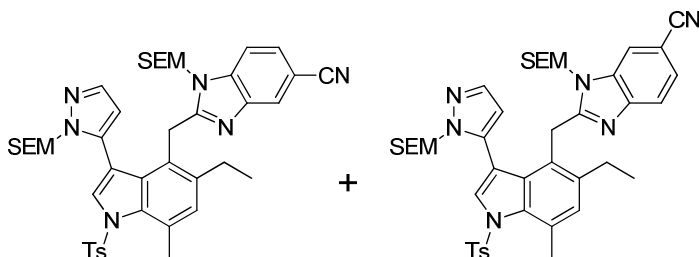
después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con MeOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc a 30% en CH₂Cl₂) = 53/47 después 56/44], para producir el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 599.3 (M+H).

Ejemplo 116-C. 2-((3-Bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



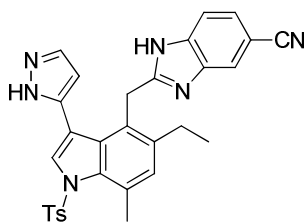
A una solución de una mezcla de 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (600 mg, 1 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NBS (214 mg, 1.2 mmol), y después la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h, y después se agitó a temperatura ambiente por 19 h. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃/H₂O acuoso saturado (aproximadamente 1/1), y después la mezcla se agitó por 0.25 h y luego se diluyó con H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc a 30% en CH₂Cl₂) = 70/30 a 66/34], para producir los compuestos del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 677.2, 679.3 (M+H).

Ejemplo 116-D. 2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



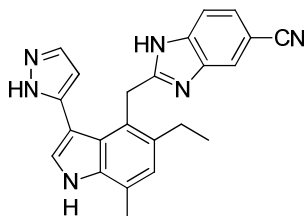
A una mezcla de 2-((3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (80 mg, 0.118 mmol), éster de pinacol de ácido 1-(2-trimetilsililetoxi)metil-1*H*-pirazol-5-borónico (CAS #: 903550-12-9, 77 mg, 0.236 mmol) y K₃PO₄ (50.1 mg, 0.236 mmol) en DME (2 mL)/H₂O (0.5 mL) se le agregó Pd(PPh₃)₄ (27.3 mg, 0.024 mmol), y después la mezcla se agitó a 80 °C por 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó directamente por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc a 30% en CH₂Cl₂) = 9/1 a 0/1], para dar el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 795.4 (M+H).

Ejemplo 116-E. 2-((5-Etil-7-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



5 Una solución de una mezcla de 2-((5-etil-7-metil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-((5-Etil-7-metil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (94 mg, 0.118 mmol) en HCl 1M en MeOH (5 mL), se agitó a 60 °C por 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. a 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 535.1 (M+H).

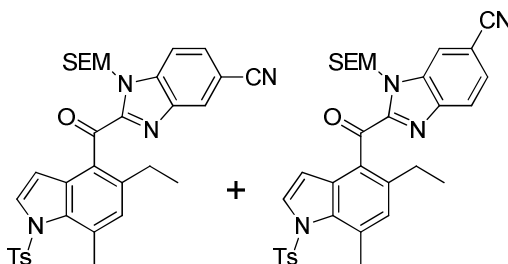
Ejemplo 116-F. 2-((5-Etil-7-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



10 Una mezcla de 2-((5-etil-7-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (63 mg, 0.118 mmol) y KOH (33.1 mg, 0.589 mmol) en EtOH (5 mL) se agitó a 100 °C por 0.5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de gel de sílice. La torta de gel de sílice se lavó con CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 9/1). Después de concentración el residuo resultante se purificó por RP-HPLC (HC-A), para producir el compuesto del título. ¹H RMN (sal de TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.13 (br. s., 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 8.18 (br. d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 5.32 (br. s., 2 H), 3.38 (q, *J*=7.60 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 1.69 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₃H₂₀N₆ (M+H)⁺ 381.1828, encontrado 381.1828.

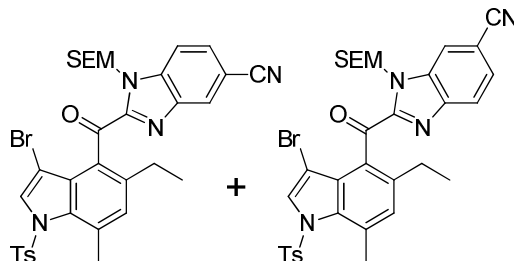
Ejemplo 117

20 **Ejemplo 117-A. 2-(5-Etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**



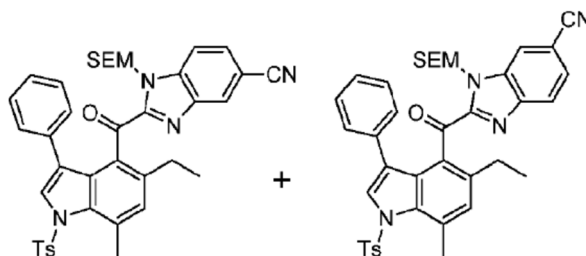
25 La mezcla de los compuestos del título se sintetizó por oxidación de una mezcla de (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo 70-A) de forma análoga al Ejemplo 75-A. MS (ESI+) *m/z* 613.3 (M+H).

Ejemplo 117-B. 2-(3-Bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



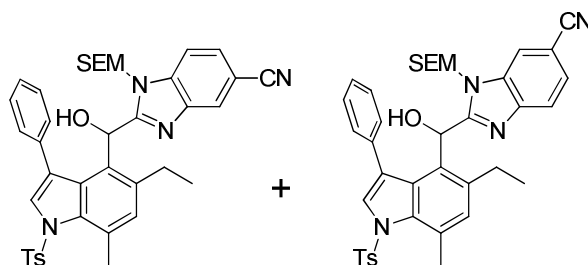
5 A una solución de 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (150 mg, 0.245 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NBS (65.3 mg, 0.367 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃/H₂O acuoso saturado (aproximadamente 1/1), y después la mezcla se agitó por 0.25 h. La mezcla se diluyó con H₂O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/EtOAc a 30% = 70/30 a 52/48], para producir el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 693.3, 691.3 (M+H).

15 **Ejemplo 117-C.** 2-(5-Etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



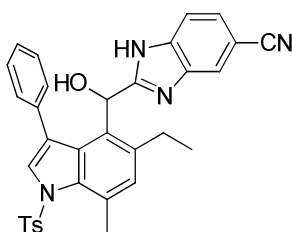
20 A una mezcla de 2-(3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(3-bromo-5-etil-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (60 mg, 0.087 mmol), ácido fenilborónico (21.15 mg, 0.173 mmol) y K₃PO₄ (55.2 mg, 0.260 mmol) en DME (1 mL)/H₂O (0.2 mL), se añadieron Pd(OAc)₂ (1.947 mg, 8.67 μmol) y S-phos (CAS# 657408-07-6) (7.12 mg, 0.017 mmol), y después la mezcla se agitó a 80 °C por 13.5 h. Después se le agregó Ba(OH)₂ H₂O (32.9 mg, 0.173 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se purificó directamente por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para producir el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 689.3 (M+H).

Ejemplo 117-D. (±)-2-((5-Etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



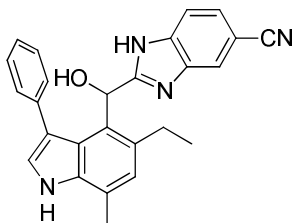
A una solución de 2-(5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (45 mg, 0.065 mmol) en MeOH (2 mL) se le agregó NaBH₄ (49.4 mg, 1.306 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h. Se añadió otra alícuota de NaBH₄ (50 mg, 1.31 mmol), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título como una mezcla, sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 691.3 (M+H).

10 **Ejemplo 117-E. (±)-2-((5-Etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



Una solución de una mezcla de (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (25 mg, 0.036 mmol) en HCl 1M en MeOH (2 mL) se agitó a 60 °C por 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó sucesivamente por NaHCO₃ ac. a 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 561.2 (M+H).

20 **Ejemplo 117-F. (±)-2-((5-Etil-7-metil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**

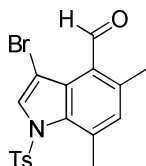


Una mezcla de (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (20 mg, 0.036 mmol) y KOH (10 mg, 0.178 mmol) se agitó a 100 °C por 0.5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró a través de gel de sílice. La torta de gel de sílice se lavó con CH₂Cl₂/MeOH (aproximadamente 9/1). Después de concentración, el filtrado se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [CH₂Cl₂/(2,2,2-trifluoroetanol a 5% en CH₂Cl₂) = 95/5 a 40/60], para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.03 - 7.38 (m, 6H), 6.99 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 2.53 - 2.54 (m, 5 H),

0.98 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{26}H_{22}N_4O$ (M+H)⁺ 407.1872, encontrado 407.1868.

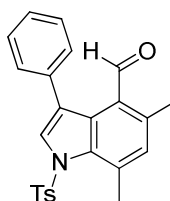
Ejemplo 118

Ejemplo 118-A. 3-Bromo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



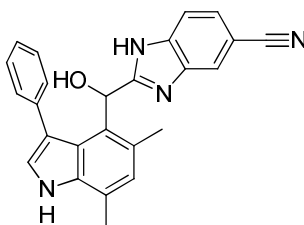
- 5 A una solución de 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo 46-D) (2 g, 6.11 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NBS (2.39 g, 13.44 mmol), y después la mezcla se agitó a 60 °C por 18.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 406.0, 408.0 (M+H).
- 10

Ejemplo 118-B. 5,7-Dimetil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



- 15 A una suspensión de 3-bromo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (100 mg, 0.246 mmol), ácido fenilborónico (60.0 mg, 0.492 mmol) y K₃PO₄ (157 mg, 0.738 mmol) en DME (1 mL)/H₂O (0.5 mL), se añadieron Pd(OAc)₂ (5.53 mg, 0.025 mmol) y S-phos (CAS# 657408-07-6) (20.21 mg, 0.049 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C por 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se dividieron. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc a 30% en CH₂Cl₂) = 1/0 a 4/6], para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 404.1 (M+H).

- 20 **Ejemplo 118-C. a) (±)-2-((5,7-Dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



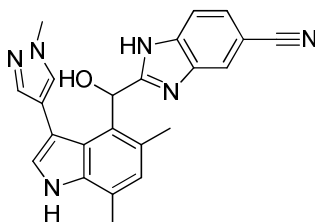
- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,7-dimetil-3-fenil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído de forma análoga al Ejemplo 64. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (dd, $J=1.50, 8.60$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.39 (m, 6 H), 6.93 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.14 (br. s, 3 H). HRMS calc. para $C_{25}H_{26}N_4O$ (M+H)⁺ 393.1715, encontrado 393.1705.

b) (+) y (-)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-

carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30% (dietilamina a 0.2% en *i*PrOH) en CO₂, para producir (+)- o (-)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.6 min) y (-) o (+)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 7.9 min).

5 **Ejemplo 119. a) (±)-2-((5,7-Dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**

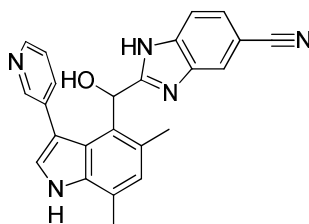


10 El compuesto del título se sintetizó para formar 3-bromo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **118-A**) usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (CAS #: 847818-74-0) de forma análoga a la preparación del Ejemplo **118**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.46 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.72 (dd, *J*=1.30, 8.60 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.13 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.82 (br. s., 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.15 (br. s., 3 H). HRMS calc. para C₂₃H₂₀N₆O (M+H)⁺ 397.1777, encontrado 397.1775.

b) (+) y (-)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

15 La resolución de los enantiómeros de 2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 25% (dietilamina a 0.2% en MeOH) en CO₂, para producir (+)- o (-)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 1.54 min) y (-) o (+)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.35 min).

20 **Ejemplo 120. a) (±)-2-((5,7-Dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)-metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**

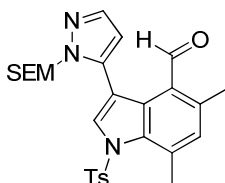


25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído (Ejemplo **118-A**) usando ácido piridin-3-ilborónico (CAS #: 1692-25-7) de forma análoga a la preparación del Ejemplo **118**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 μL de TFA) δ ppm 9.84 (br. s., 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H), 8.00 (br. d, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=0.51 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J*=1.30, 8.30 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.30 Hz, 1 H), 7.39 (br. dd, *J*=6.10, 7.10 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₄H₁₉N₅O (M+H)⁺ 394.1668, encontrado 394.1674.

b) (+) y (-)-2-((5,7-Dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

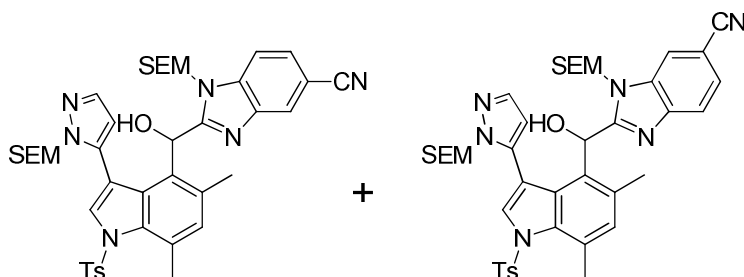
30 La resolución de los enantiómeros de 2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna AS-H con 30% (dietilamina a 0.2% en MeOH) en CO₂, para producir (+)- o (-)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 2.25 min) y (-) o (+)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.20 min).

35 **Ejemplo 121**

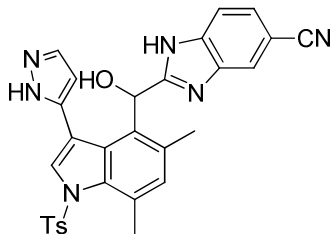
Ejemplo 121-A. 5,7-Dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-carbaldehído

5 A una suspensión de 3-bromo-5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído (100 mg, 0.246 mmol), éster de pinacol de ácido 1-(2-trimetilsililetoxi)metil-1H-pirazol-5-borónico (CAS #: 903550-12-9) (239 mg, 0.738 mmol) y K_3PO_4 (157 mg, 0.738 mmol) en DME (1 mL)/H₂O (0.5 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (56.9 mg, 0.049 mmol), y después la mezcla se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa de dos fases se dividió. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc a 30% en CH_2Cl_2) = 1/0 a 4/6], para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 524.2 (M+H).

10 **Ejemplo 121-B. (\pm)-2-((5,7-Dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

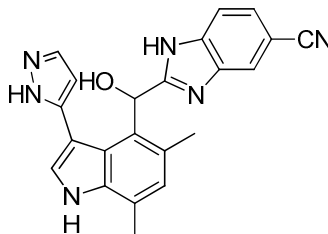


15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,7-dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-carbaldehído de forma análoga al Ejemplo 64-A. MS (ESI+) m/z 797.3 (M+H).

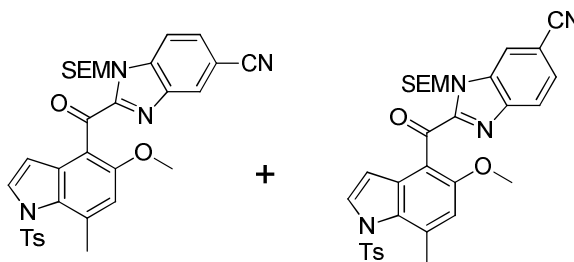
Ejemplo 121-C. (\pm)-2-((5,7-Dimetil-3-(1H-pirazol-5-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

20 Una solución de una mezcla de (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y (\pm)-2-((5,7-dimetil-1-tosil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (250 mg, 0.314 mmol) en HCl 1M en MeOH (2 mL), se agitó a 60 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. a 5%, H₂O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Después de concentración del filtrado, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea en gel de sílice [CH_2Cl_2 /(NH₃ 2M en MeOH) = 94/6 después 93/7], para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 537.1 (M+H).

25

Ejemplo 121-D. (±)-2-((5,7-Dimetil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

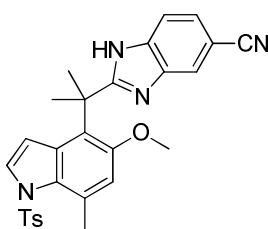
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-2-((5,7-dimetil-3-(1H-pirazol-5-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carbonitrilo siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 64-C. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃ con aproximadamente 5 µL de TFA) δ ppm 9.73 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (dd, *J*=1.50, 8.60 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.80 (br. s., 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (br. s., 3H). HRMS calc. para C₂₂H₁₈N₆O (M+H)⁺ 383.1620, encontrado 383.1626.

Ejemplo 122**10 Ejemplo 122-A. 2-(5-Metoxi-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-metoxi-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

15 Se disolvió 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 25-A) (314 mg, 0.56 mmol) en MeOH (5.6 mL) a temperatura ambiente, después se le agregó Cs₂CO₃ (912 mg, 2.80 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 15 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con NH₄Cl (solución ac. sat.) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante (250 mg) se disolvió en DMF (3.4 mL) a 0 °C y se le agregó en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 43.4 mg, 1.086 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La reacción se enfrió entonces a 0 °C y se le agregó TsCl (145 mg, 0.760 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se apagó con H₂O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc a 0-70%: heptano), para producir el compuesto del título como una mezcla. MS (ESI+) *m/z* 615.3 (M+H).

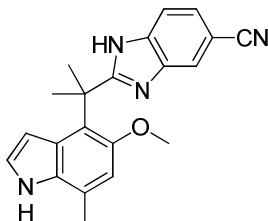
20

25

Ejemplo 122-B. 2-(2-(5-Metoxi-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)propan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

5 A DCM (1.4 mL) a -40 °C se le agregó TiCl₄ (1.0M en DCM, 3.9 mL, 3.92 mmol) y después dimetil-zinc (1.0M en heptano, 3.92 mL, 3.92 mmol). Después de 15 minutos, se le agregó una solución de una mezcla de 2-(5-metoxi-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo y 2-(5-metoxi-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (201 mg, 0.327 mmol) en DCM (2.0 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por SiO₂ cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 499.1 (M+H).

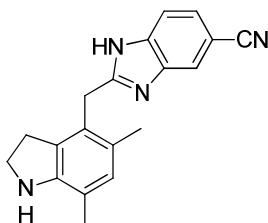
Ejemplo 122-C. 2-(2-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



10 Una solución de 2-(2-(5-metoxi-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)propan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (43 mg, 0.086 mmol) y KOH (48.4 mg, 0.862 mmol) e isoamilamina (150 µL, 1.29 mmol) en EtOH (1.2 mL) se calentó a 100 °C bajo irradiación de microondas por 2 h. La mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en gel de sílice (0-50% EtOAc:DCM), y después SFC usando una columna de 2-etilpiridina con 12% MeOH + 0.2% DEA en CO₂. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.19 (s, 1 H) 10.88 (br. s., 1 H) 8.08 (m) 7.66 - 7.76 (m) 7.37 - 7.53 (m) 7.04 - 7.18 (m, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 5.89 (m) 5.83 (m) 3.45 (m) 3.43 (m) 2.43 (s, 3 H) 1.90 (s, 6 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O (M+H)⁺ 345.1715, encontrado 345.1724.

Ejemplo 123

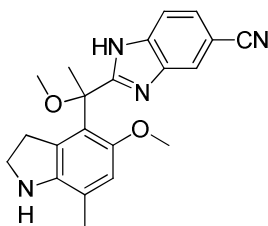
2-((5,7-Dimetilindolin-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20 Se suspendió 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (35 mg, 0.117 mmol) en DCM (1 mL), trietilsilano (0.37 mL, 2.33 mmol) y después se le agregó TFA (0.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se concentró y después el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se trató con 1 mL de hidróxido de amonio acuoso. El residuo se purificó mediante FCC (0-100% EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.47 (d, *J*=15.66 Hz, 1 H) 8.02 (m) 7.88 (m) 7.56 (m) 7.50 - 7.54 (m) 6.60 (s, 1 H) 5.08 (br. s., 1 H) 4.08 (d, *J*=3.54 Hz, 2 H) 3.40 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H) 2.91 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₈N₄ (M+H)⁺, 303.1604 encontrado 303.1615.

Ejemplo 124

a) (±)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



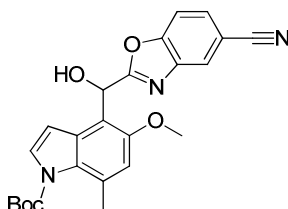
5 Se disolvió (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **27-B**) (0.213 g, 0.591 mmol) en ácido acético (1.970 mL), y se le agregó cianoborohidruro de sodio (0.12 g, 1.910 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la misma temperatura por 1 hora. La reacción se puso en un baño de hielo y se apagó con NaOH ac. 1N (20 mL) hasta pH>7. Se le agregó EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 8.11 (s) 7.84 (m) 7.65 (s) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.34 - 7.42 (m) 6.43 (s, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 2 H) 3.27 - 3.36 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₂N₄O₂ (M+H)⁺, 303.1604 encontrado 303.1615

10 b) (+) y (-)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 18% IPA (0.2% DEA) en CO₂, para producir (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 4.3 min) y (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (t_r = 5.2 min).

15 Ejemplo 125

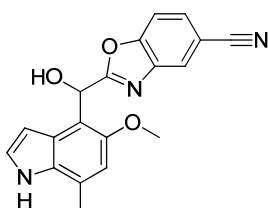
Ejemplo 125-A. (±)-4-((5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



20 A una solución de benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (CAS #:132227-01-1) (0.996 g, 6.91 mmol) en THF (20 mL), se le agregó TMPMgCl.LiCl (1 M en THF) (6.91 mL, 6.91 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se le agregó 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **19-D**) (1.00 g, 3.46 mmol) a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a t.a. Después de agitar durante 10 min, la reacción se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 1.5 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., y se diluyó con NH₄Cl ac. y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con una solución 1:1 de NaHSO₄ ac. 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 40:60) para producir el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 432.3 (M-H).

25

Ejemplo 125-B. a) (±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo



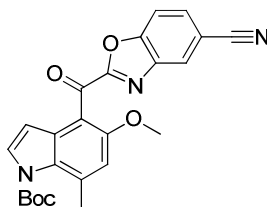
Una suspensión de 4-((5-cianobenzoxazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.10 g, 2.54 mmol) y Cs₂CO₃ (1.65 g, 5.08 mmol) en MeOH (25 mL) se dejó agitando a 60 °C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se concentró a la mitad del volumen inicial. La mezcla luego se diluyó con salmuera y NaHSO₄ ac. 1M. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.08 (t, *J* = 1.07 Hz, 1 H), 7.68 (s, 2 H), 7.17 (d, *J* = 3.15 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.53 (d, *J* = 3.15 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₅N₃O₃ (M+H)⁺ 334.1192, encontrado 334.1191.

10 **b) (+) y (-)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo**

La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALCEL® OD-H con 30% EtOH en heptano, para producir (+)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 10.1 min) y (-)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 15.4 min).

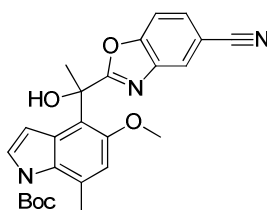
15 **Ejemplo 126**

Ejemplo 126-A. 4-(5-Cianobenzoxazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



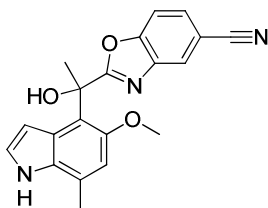
20 4-((5-Cianobenzoxazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (163 mg, 0.376 mmol) se disolvió en DCM (3.76 mL) y se le agregó MnO₂ (327 mg, 3.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 15h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó tres veces con DCM. El filtrado se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 432.16 (M+H).

Ejemplo 126-B. (±)-4-(1-(5-Cianobenzoxazol-2-il)-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



25 A una solución de 4-(5-cianobenzoxazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (600 mg, 1.39 mmol) en THF (14 mL) a 0 °C, se le agregó cloruro de metilmagnesio, 3M en THF (1.39 mL, 4.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15min y se apagó después con una solución acuosa saturada de NH₄Cl a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc:heptano) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 448.22 (M+H).

30 **Ejemplo 126-C. a) (±)-2-(1-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo**



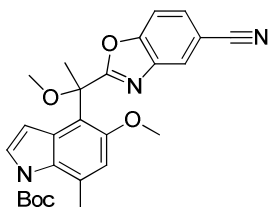
Una suspensión de (±)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-hidroxiethyl)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (6.5 mg, 0.019 mmol) y Cs₂CO₃ (146 mg, 0.447 mmol) en MeOH (0.5 mL) se calentó a 60 °C y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con AcOEt y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc:heptano) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 8.36 (dd, *J*=1.39, 0.76 Hz, 1 H) 7.65 - 8.00 (m, 2 H) 7.28 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.95 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 2.44 (d, *J*=0.51 Hz, 3 H) 1.95 - 2.02 (m, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 348.1 (M+H).

b) (+) y (-)-2-(1-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® ID con 25% IPA en CO₂, para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.6 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 7.2 min).

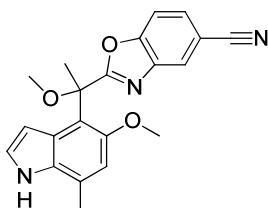
Ejemplo 127

Ejemplo 127-A. (±)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de 4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-hidroxiethyl)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (250 mg, 0.559 mmol) en DMF (5.7 mL) a 0 °C se le agregó sucesivamente MeI (0.105 mL, 1.676 mmol) y NaH (60% en mineral, 33.5 mg, 0.838 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1.5h. La mezcla de reacción se apagó con 4mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-30% EtOAc:heptano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (dd, *J*=1.52, 0.63 Hz, 1 H) 7.79 - 7.97 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 1.81 - 2.08 (m, 3 H) 1.60 (s, 9 H).

Ejemplo 127-B. a) (±)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo



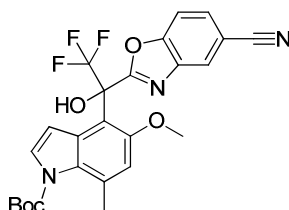
El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1-metoxietil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo con un método similar al que se describe en el Ejemplo 126-C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (dd, $J=1.58, 0.69$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 2 H) 7.33 (t, $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.75 (dd, $J=3.09, 1.96$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H). MS (ESI-) m/z 360.14 (M-1).

- 5 b) (+) y (-)-2-(1-Metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 60% EtOH (0.2%DEA) en CO₂, para producir (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo ($t_r = 6.31$ min) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo ($t_r = 11.01$ min).

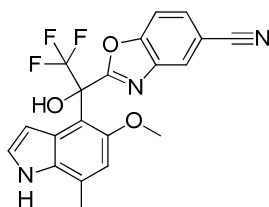
10 Ejemplo 128

Ejemplo 128-A. 4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 35-B) siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 125-A. MS (ESI+) m/z 502.3 (M+H).

Ejemplo 128-B. a) (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo



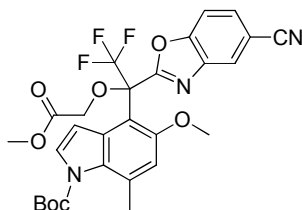
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo con un método similar al que se describe en el Ejemplo 126-C. ^1H RMN (400 MHz, acetónitrilo-D₃ / aproximadamente 5% D₂O) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 3.28$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.42 (br. d, $J = 3.16$ Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₄F₃N₃O₃ (M+H)⁺ 402.1066, encontrado 402.1051.

- 25 b) (+) y (-)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® ID con 5-55% 2-propanol en CO₂, para producir (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.0$ min) y (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo ($t_r = 2.3$ min).

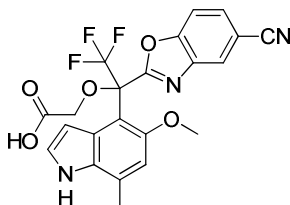
30 Ejemplo 129

Ejemplo 129-A. (\pm)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **128-A**) y 2-bromoacetato de metilo siguiendo el Ejemplo **109-A**. MS (ESI+) *m/z* 574.3 (M+H).

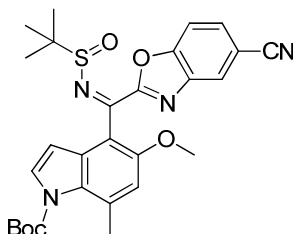
5 **Ejemplo 129-B. Acido (±)-2-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético**



A una solución de (±)-4-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetoxi)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (90 mg, 0.157 mmol) en THF (1.5 mL) y MeOH (0.15 mL) se le agregó NaOH ac. 1M (0.47 mL, 0.47 mmol) y la reacción se dejó agitar a t.a. por 1 h, y después se calentó a 60 °C. En este punto, se le agregó NaOH ac. 2M (0.47 mL, 0.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con KHSO₄ ac. 1M, salmuera y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (br. t, *J* = 1.07 Hz, 1 H), 7.80 – 7.81 (m, 2 H), 7.35 (br. t, 1 H), 6.82 (br. d, *J* = 2.65 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.32 – 4.46 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₁₆F₃N₃O₅ (M+H)⁺ 460.1120, encontrado 460.1114.

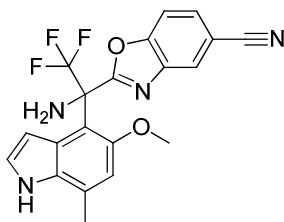
Ejemplo 130

Ejemplo 130-A. (±)-4-((*ter*-Butilsulfinilimino)(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de 4-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **126-A**) (711 mg, 1.648 mmol) y 2-metil-2-propanosulfinamida (599 mg, 4.94 mmol) en tolueno (16.5 mL), se le agregó Zr(O-*t*-Bu)₄ (4.33 mL, 8.24 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y la capa orgánica del filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc:heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 535.2 (M+H).

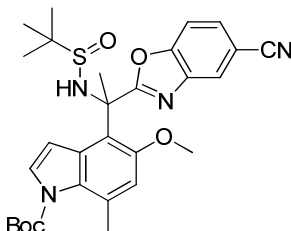
Ejemplo 130-B. (±)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo



A una suspensión de (\pm)-4-((*ter*-butilsulfinilimino)(5-cianobenzoxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (56 mg, 0.105 mmol) y fluoruro de tetrametilamonio (29.3 mg, 0.314 mmol) en THF (1 mL), se le agregó TESC₃ (38.6 mg, 0.209 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó llegar a t.a.. Después de agitar durante 2 h, se le agregó más fluoruro de tetrametilamonio (9.76 mg, 0.105 mmol) y TESC₃ (38.6 mg, 0.209 mmol). Después de agitar durante 0.5 h a t.a., la reacción se diluyó con NH₄Cl ac. y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en HCl (1.25 M en MeOH) (0.840 mL, 1.050 mmol) y se agitó a t.a. por 15 min. En este punto la reacción se calentó to 50 °C y se calentó a esta temperatura por 45 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en MeOH (1 mL). Se le agregó Cs₂CO₃ (137 mg, 0.420 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C por 1.5 h. En este punto se le agregó una alícuota adicional de Cs₂CO₃ (137 mg, 0.420 mmol). Después de agitar durante 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se concentró, y luego se diluyó con NH₄Cl ac., salmuera y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 35:65). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.15 – 8.17 (br. m, 1 H), 8.02 (d, *J* = 1.26 Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 3.03, 2.78 Hz, 1 H), 6.95 (br. s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₅F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 401.1220, encontrado 401.1221.

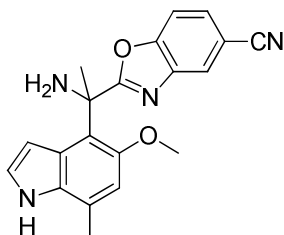
Ejemplo 131

20 **Ejemplo 131-A. (\pm)-4-(1-(5-Cianobenzoxazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



A una solución de 4-((*ter*-butilsulfinil)imino)(5-cianobenzoxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 130-A) (0.56 g, 1.047 mmol) en THF (10.47 mL), se le agregó MeMgCl (3M en THF, 1.047 mL, 3.14 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc:heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 551.2 (M+H).

Ejemplo 131-B. a) (\pm)-2-(1-Amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo



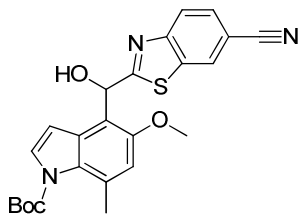
5 A una solución de 4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1,1-dimetiletilsulfamido)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (120 mg, 0.218 mmol) en dioxano (1 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (2.2 mL, 8.72 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 2 horas la reacción se enfrió en un baño de hielo y se apagó con NH₄OH ac. 30% (2.18 mL). Se le agregó agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc:heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.92 (br. s., 1 H) 8.29 (dd, *J*=1.39, 0.88 Hz, 1 H) 7.72 - 7.85 (m, 2 H) 7.28 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 2.59 (br. s., 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₈N₄O₂ (M+H)⁺ 347.1503, encontrado 347.1486.

10 b) (+) y (-)-2-(1-Amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo

La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna (S,S)-Whelk-O® 1 con 35% MeOH con 5mM NH₄OH en CO₂, para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 3.0 min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (*t_r* = 4.4 min).

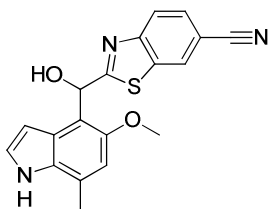
15 Ejemplo 132

Ejemplo 132-A. (±)-4-((6-Cianobenzo[d]thiazol-2-il)(hidroxi)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



20 A una solución de 6-cianobenzotiazol (CAS #:58249-61-9) (54.60 mg, 0.341 mmol) en THF (1.06 mL), se le agregó LDA en heptano/THF/Etilbenceno (205 uL, 0.409 mmol) a -78 °C. Después de 20 min, se le agregó una solución de 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 19-D) (79 mg, 0.273 mmol) en THF (1.68 mL) a la mezcla de reacción a -78 °C. Después de agitar durante 1.5h, la reacción se apagó con MeOH, solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se purificó usando FCC, eluyendo con heptano/EtOAc para proveer el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 448 (M-H).

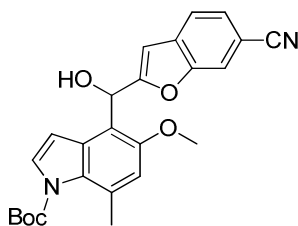
Ejemplo 132-B. (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[d]thiazol-6-carbonitrilo



Se mezcló 4-((6-cianobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (40 mg, 0.089 mmol) y Cs₂CO₃ (145 mg, 0.445 mmol) en THF (0.5 mL) y MeOH (0.5 mL), y se agitó a 65 °C por 2 horas. Se le agregó NaBH₄ (67 mg, 1.78 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. por 1 hora para reducir los subproductos oxidativos. La mezcla de reacción después se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó con HPLC (HC-B) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.45 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=8.59, 1.52 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 6.62 - 6.88 (m, 2 H) 6.42 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H). HRMS calc. para C₁₉H₁₅N₃O₂S (M+H)⁺ 350.0958, encontrado 350.096.

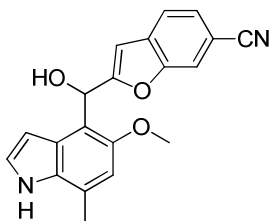
Ejemplo 133

10 **Ejemplo 133-A. (±)-4-((6-Cianobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



15 A una solución de benzofuran-6-carbonitrilo (CAS #: 17450-68-9) (29.7 mg, 0.207 mmol) en THF (1.7 mL), se le agregó LDA 1.8M (heptano/THF/etilbenceno, 0.125 mL, 0.225 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se le agregó una solución de 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 19-D) (50 mg, 0.173 mmol) en THF (1.0 mL) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 mL), NH₄Cl ac. sat. (5 mL), salmuera (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.72 - 6.86 (m, 2 H) 6.49 (dd, *J*=4.80, 1.01 Hz, 1 H) 6.32 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 1.51 - 1.61 (m, 9 H).

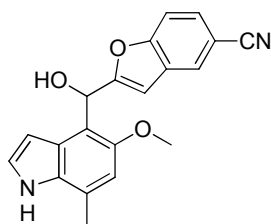
Ejemplo 133-B. (±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-6-carbonitrilo



25 A una solución de 4-((6-cianobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (28 mg, 0.065 mmol) en MeOH (0.65 mL) a temperatura ambiente, se le agregó Cs₂CO₃ (105 mg, 0.324 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc:heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.86 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.66 - 7.78 (m, 1 H) 7.58 (dd, *J*=8.08, 1.39 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.83 (t, *J*=1.07 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.41 - 6.55 (m, 2 H) 6.03 (d, *J*=4.93 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₆N₂O₃ (M+H)⁺ 333.1234, encontrado 333.1237.

Ejemplo 134

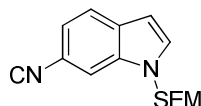
(±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-5-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe en el Ejemplo **133**, usando benzofuran-5-carbonitrilo (CAS #: 79002-39-4) en lugar de benzofuran-6-carbonitrilo en el Ejemplo **133-A**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.86 (br. s., 1 H) 8.08 (dd, *J*=1.52, 0.76 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H) 7.19 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 2 H) 6.43 - 6.54 (m, 2 H) 6.01 (d, *J*=4.93 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.41 - 2.47 (m, 3 H). HRMS calc. para C₂₀H₁₆N₂O₃ (M+H)⁺ 333.1234, encontrado 333.1235.

Ejemplo 135

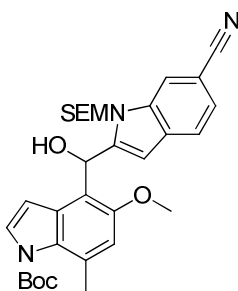
Ejemplo 135-A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



10 Se disolvió 1*H*-indol-6-carbonitrilo (CAS #:15861-36-6) (1.47 g, 10.34 mmol) en DMF (103 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.620 g, 15.51 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 15 minutos. SEMCl (2.38 mL, 13.44 mmol) se agregó a 0 °C y se agitó por 20 minutos. La reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio y después se le agregó EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (0-50% EtOAc:heptano) para obtener compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 273.23 (M+H).

15

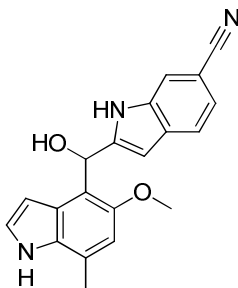
Ejemplo 135-B. (±)-4-((6-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



20 A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (424 mg, 1.55 mmol) en THF (0.7 mL), se le agregó LDA 1.8M en heptano/THF/etilbenceno (139 mg, 1.29 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos. Se le agregó 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **19-D**) (250 mg, 0.86 mmol) en THF (0.7 mL) a -78 °C. La reacción se apagó con MeOH y después solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla luego se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó; se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc 0-40%:heptano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.79 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.63 - 6.71 (m, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 6.09 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 5.57 - 5.74 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.40 (ddd, *J*=9.22, 6.82, 2.15 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.50 - 1.63 (m, 9 H) 0.78 (td, *J*=9.28, 6.95 Hz, 2 H) -0.13 - -0.09 (m, 9 H).

25

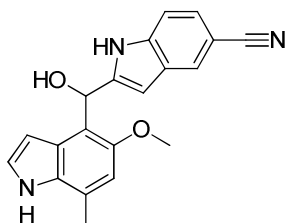
30 Ejemplo 135-C. (±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



5 Se disolvió 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-2-yl)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (70 mg, 0.125 mmol) en THF (1.3 mL) y se le agregó TBAF (1.3 mL, 1.246 mmol). Después se le agregó etilendiamina (0.084 mL, 1.25 mmol). La reacción se calentó a 65 °C por 4 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y luego se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (0-75% EtOAc:heptano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.39 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 7.66 - 7.85 (m, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.15, 1.45 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.56 (d, *J*=4.42 Hz, 1 H) 6.42 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.07 - 6.14 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 2.45 (d, *J*=0.63 Hz, 3 H). MS (ESI-) *m/z* 330.05 (M-H).

Ejemplo 136

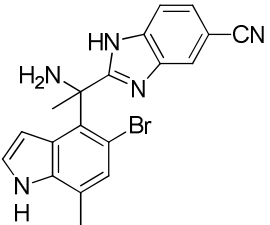
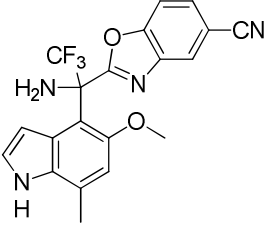
(±)-2-(Hidroxi(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

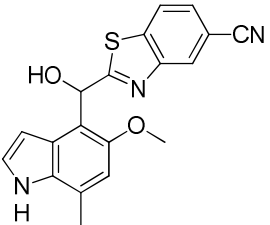
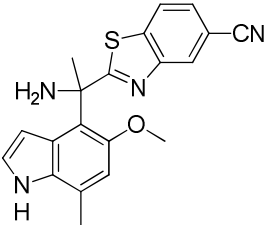
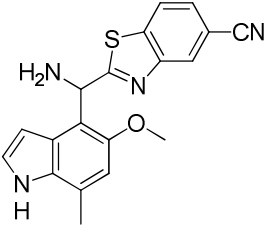
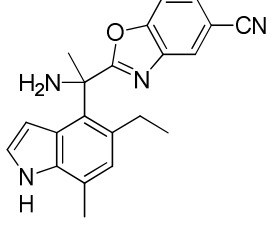


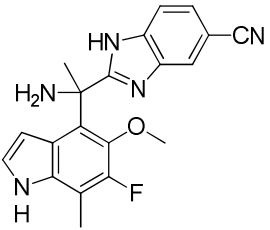
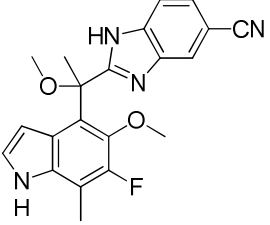
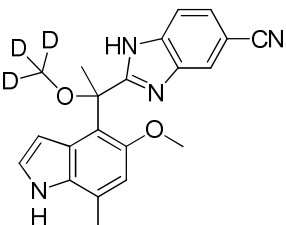
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 135 usando 1H-indol-5-carbonitrilo (CAS # : 15861-24-2) en lugar de 1H-indol-6-carbonitrilo en el Ejemplo 135-A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.40 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 7.73 - 7.93 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.54 (dd, *J*=4.61, 0.95 Hz, 1 H) 6.44 (dd, *J*=2.97, 1.96 Hz, 1 H) 6.04 - 6.11 (m, 1 H) 5.83 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.45 (d, *J*=0.63 Hz, 3 H). MS (ESI-) *m/z* 330.05 (M-1).

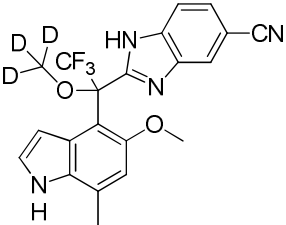
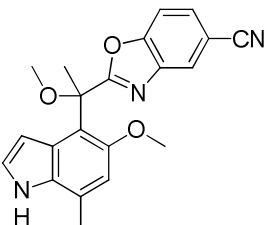
20 Ejemplo 137

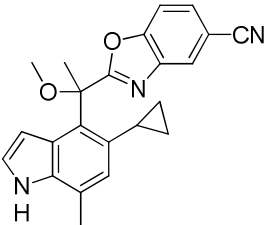
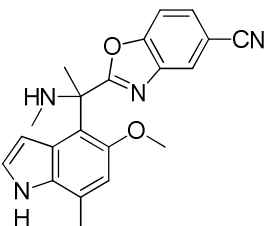
Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en los ejemplos de arriba.

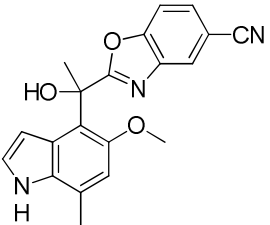
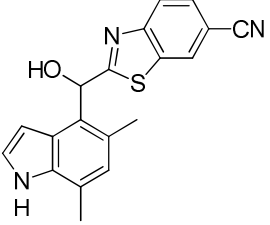
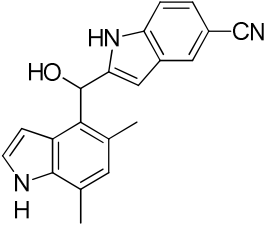
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-A a)	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (br. s., 1 H), 11.26 (br. s., 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.55 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.33 (t, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H), 7.10 (br. s., 1 H), 7.05 (s, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₆ N ₅ Br (M+H) ⁺ 394.0667, encontrado 394.0660.
137-A b)	<p>(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 40% (0.2% dietilamina en MeOH) en CO₂ para producir (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 2.2 min) y (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1H-indol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 3.90 min).</p>		
137-B a)	 <p>(±)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, Diclorometano- <i>d</i> ₂) δ 9.45 (br. s., 1H), 8.20 (t, <i>J</i> =1.07 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> =2.97 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 2.49 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.66 - 0.76 (m, 1H), 0.49 - 0.60 (m, 1H), 0.17 - 0.29 (m, 1H).	calc. para C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (M - NH ₂) ⁺ 384.0960, encontrado 384.0953.
137-B b)	<p>(+) y (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de este compuesto se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% MeOH (10mM NH₄OHaq) en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 2.7 min) y (-) o (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t</i>_r = 4.6 min).</p>		

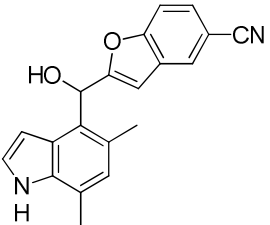
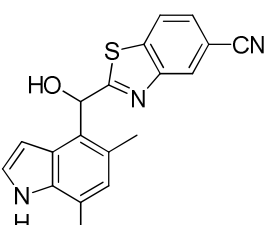
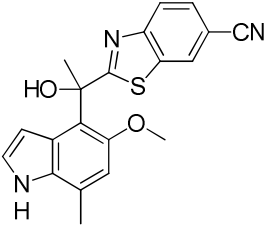
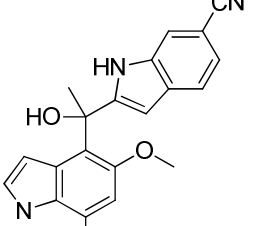
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-C	 <p>(±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.10-8.18 (m, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.52, 8.34 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 3.03 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (M+H) ⁺ 350.0958, encontrado 350.0963.
137-D	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.07 (br. s., 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.58 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 1.58, 8.21 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (br. s., 2H), 2.38 (d, <i>J</i> = 0.76 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS (M+H) ⁺ 363.1274, encontrado 363.1271.
137-E	 <p>(±)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.91 (br. s., 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.39 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 1.39, 8.34 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 2.78, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.34 (d, <i>J</i> = 0.76 Hz, 3H).	calc. para C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS (M+H) ⁺ 349.1118, encontrado 349.1107.
137-F a)	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ ppm 9.19 (br. s., 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 1.52, 8.34 Hz, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2.80, 3.20 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 2.27, 3.20 Hz, 1H), 2.75 - 2.94 (m, 1H), 2.54 - 2.73 (m, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 0.76 Hz, 3H), 2.33 (br. s., 2H), 2.14 (s, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.45 Hz, 3H)	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O (M-NH ₂) 328.1444, encontrado 328.1451.

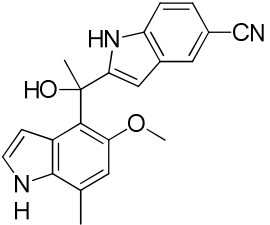
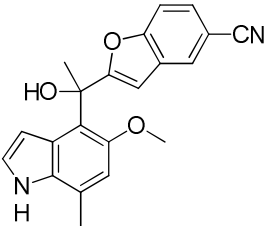
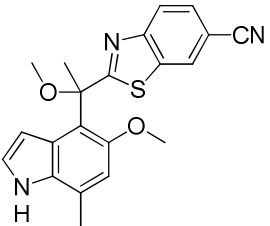
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
b)		(+) y (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo	
		La resolución de los enantiómeros de 2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con 20% (10 mM NH ₄ OH en MeOH) en CO ₂ para producir (+) o (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (t _r = 3.3 min) y (-) o (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (t _r = 4.9 min).	
137-G	 <p>(±)-2-(1-amino-1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo.</p>	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.09 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s.) 7.59 (br. s) 7.50 (dd, <i>J</i> =8.21, 1.52 Hz, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 3 H) 2.37 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 3 H) 2.00 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O (M+H) ⁺ 364.1574, encontrado 364.1577.
137-H	 <p>(±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.49 - 12.88 (m, 1 H) 11.13 (br. s., 1 H) 8.12 (s) 7.69 - 7.85 (m) 7.43 - 7.62 (m) 7.27 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.66 (dd, <i>J</i> =3.16, 1.89 Hz, 1 H) 3.30 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 2.37 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 3 H) 2.07 (s, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 379.1570, encontrado 379.1557.
137-I		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.41 - 12.63 (m, 1 H) 10.92 (br. s., 1 H) 8.11 (s) 7.67 - 7.92 (m) 7.44 - 7.58 (m) 7.26 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.59 - 6.80 (m, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.94 - 2.04 (m, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₁₇ ² H ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 364.1848, encontrado 364.1855.
a)	 <p>(±)-2-(1-(²H₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>		
b)		(+) y (-)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo	
		La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 17% MeOH + 0.2% DEA en CO ₂ para producir (-)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-	

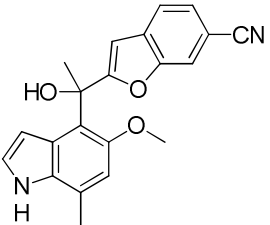
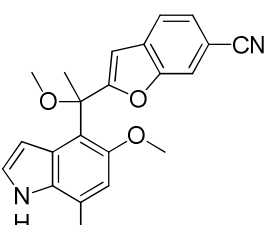
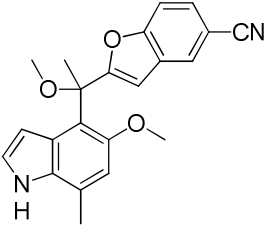
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
	1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 5.5 min) y (+)-2-(1-(² H ₃)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 7.7 min).		
137-J	 <p>(±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(²H₃)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, acetonitrilo-d ₃) δ ppm 8.03 - 8.28 (m, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =8.44 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =8.44, 1.47 Hz, 1 H) 7.35 (t, <i>J</i> =1.41 Hz, 1 H) 6.75 - 6.84 (m, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₁₄ ² H ₃ F ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 418.1565, encontrado 418.157.
b)	<p>(+) y (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(²H₃)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(2,2,2-trifluoro-1-(²H₃)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% IPA + 0.2% DEA en CO₂ para producir (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(²H₃)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 3.1 min) y (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(²H₃)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.7 min).</p>		
137-K	 <p>(±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.97 (br. s., 1 H) 8.41 (dd, <i>J</i> =1.58, 0.69 Hz, 1 H) 7.76 - 8.01 (m, 2 H) 7.33 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.75 (dd, <i>J</i> =3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 2.45 (d, <i>J</i> =0.63 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 360.23 (M-H).
b)	<p>(+) y (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo se logró mediante HPLC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 60% etanol (0.2% DEA) en heptano para producir (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 6.6 min) y (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 11.6 min).</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-L a)	 <p>(±)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, diclorometano- <i>d</i> ₂) δ ppm 8.16 (br. s., 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 6.71 (dd, <i>J</i> =3.35, 2.21 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 2.45 (d, <i>J</i> =0.76 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.59 (tt, <i>J</i> =8.42, 5.48 Hz, 1 H) 0.60 - 0.69 (m, 1 H) 0.45 - 0.56 (m, 1 H) 0.33 - 0.44 (m, 1 H) 0.19 - 0.31 (m, 1 H).	calc. para C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 371.1628 encontrado 371.1634.
b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con 30% MeOH en CO₂ para producir (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (t_r = 2.7 min) y (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (t_r = 4.9 min).</p>		
137-M a)	 <p>(±)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.90 (br. s., 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 1 H) 7.71 - 7.90 (m, 2 H) 7.28 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 7.04 - 7.14 (m, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.63 (br. s., 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.15 (br. s., 3 H) 1.85 (s, 3 H).	calc. para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 361.1665, encontrado 361.1632.
b)	<p>(+) y (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros de 2-(1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IC-H con 30% IPA + 5mM NH₄OH en CO₂ para producir (+) o (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (t_r = 2.9 min) y (-) o (+)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (t_r = 4.5 min)</p>		

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-N a)	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H) 8.36 (dd, <i>J</i> =1.39, 0.88 Hz, 1 H) 7.63 - 7.96 (m, 2 H) 7.28 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.95 (dd, <i>J</i> =2.97, 1.96 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 3.11 - 3.23 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ 348.1348, encontrado 348.1349.
137-N b)	<p>(+) y (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo</p> <p>La resolución de los enantiómeros 2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% IPA + 0.2% DEA en CO₂ para producir (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 4.8 min) y (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]oxazol-5-carbonitrilo (<i>t_r</i> = 7.2 min).</p>		
137-O	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.91 (br. s., 1 H) 8.65 - 8.72 (m, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 7.81 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.18 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.45 - 6.61 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H).	calc. para C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS (M+H) ⁺ 334.1014, encontrado 334.1014.
137-P	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1<i>H</i>-indol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.42 (s, 1 H) 10.84 (br. s., 1 H) 7.87 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> =8.40, 1.58 Hz, 1 H) 7.15 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.48 (dd, <i>J</i> =3.03, 1.89 Hz, 1 H) 6.39 (d, <i>J</i> =2.40 Hz, 1 H) 6.03 (s, 1 H) 5.98 (d, <i>J</i> =3.41 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 314.2 (M-H).

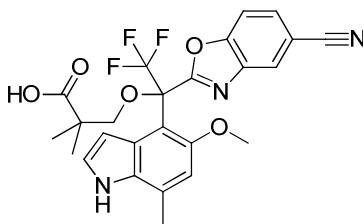
	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-Q	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzofuran-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 8.04 - 8.14 (m, 1 H) 7.57 - 7.69 (m, 2 H) 7.18 (t, <i>J</i> =2.78 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.57 (dd, <i>J</i> =3.09, 1.96 Hz, 1 H) 6.33 (br. s., 1 H) 6.14 (br. s., 1 H) 2.41 (s, 6 H).	calc. para C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ 317.1290, encontrado 317.1291.
137-R	 <p>(±)-2-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.91 (br. s., 1 H) 8.21 - 8.46 (m, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.18 (br. s., 1 H) 6.86 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.52 (br. s., 2 H) 2.44 (br. s., 3 H) 2.41 (br. s., 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 332.2 (M-H).
137-S	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =1.64 Hz, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> =8.46 Hz, 1 H) 7.84 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.26 (t, <i>J</i> =2.91 Hz, 1 H) 6.87 (dd, <i>J</i> =3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 362.2 (M-H).
137-T	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.16 (s, 1 H) 10.79 (br. s., 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =8.21 Hz, 1 H) 7.23 (dd, <i>J</i> =8.21, 1.52 Hz, 1 H) 7.15 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.53 (dd, <i>J</i> =3.16, 2.02 Hz, 1 H) 6.39 (dd, <i>J</i> =2.02, 0.76 Hz, 1 H) 5.84 (s, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 2.38 - 2.45 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 344.2 (M-H).

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
	(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)etil)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo		
137-U	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-indol-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.20 (s, 1 H) 10.78 (br. s., 1 H) 7.88 - 8.02 (m, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.40, 1.58 Hz, 1 H) 7.13 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.45 (dd, <i>J</i> =3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.37 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 3.50 (s, 3 H) 2.37 - 2.45 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 344.2 (M-H).
137-V	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.82 (br. s., 1 H) 8.07 - 8.18 (m, 1 H) 7.57 - 7.72 (m, 2 H) 7.22 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 345.3 (M-H).
137-W	 <p>(±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.95 (br. s., 1 H) 8.64 (d, <i>J</i> =1.64 Hz, 1 H) 8.06 (dd, <i>J</i> =8.46, 0.63 Hz, 1 H) 7.84 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.77 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.58 - 6.78 (m, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 376.3 (M-H).

	Estructura/Nombre químico	¹ H RMN	HRMS
137-X	 <p>(±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.82 (br. s., 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.77 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.59 (dd, <i>J</i> =8.08, 1.39 Hz, 1 H) 7.22 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.81 - 6.91 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 345.2 (M-H).
137-Y	 <p>(±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.62 (dd, <i>J</i> =8.02, 1.33 Hz, 1 H) 7.27 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 7.00 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 1 H) 6.76 (dd, <i>J</i> =3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 359.2 (M-H).
137-Z	 <p>(±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 8.16 (dd, <i>J</i> =1.52, 0.88 Hz, 1 H) 7.59 - 7.74 (m, 2 H) 7.26 (t, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.75 (dd, <i>J</i> =3.03, 2.02 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 359.2 (M-H).

Ejemplo 138

Acido dimetilpropanoico (±)-3-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2,2-

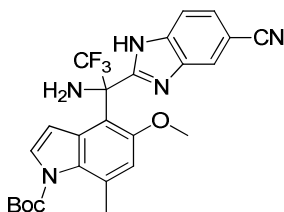


A una suspensión de (\pm)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **128-A**) (50 mg, 0.100 mmol) en DMF (0.3 ml), se le agregó NaH (dispersión en aceite, 60%) (11.96 mg, 0.299 mmol) a t.a. y bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 min, se le agregó éster metílico de ácido 3-bromo-2,2-dimetilpropiónico (0.043 ml, 0.299 mmol; CAS# 30452-00-7) a la misma temperatura. La mezcla se calentó a 90 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc y NaHSO₄ ac 1M. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. A una solución del residuo resultante en THF (0.5 ml), se le agregó trimetilsilanolato de potasio (38.5 mg, 0.300 mmol) a t.a. y bajo nitrógeno. Después de agitar durante 19 h, se le agregó más THF (0.5 ml) y trimetilsilanolato de potasio. La mezcla se calentó a 50 °C por 1 h, y después la mezcla se enfrió a t.a. La mezcla se diluyó con EtOAc, HCl ac. 1M y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (HC-A) para producir el compuesto del título como una sal 0.25-TFA.

¹H RMN (sal 0.25.TFA, 400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8.25 – 8.26 (t ap., 1 H) 7.78 – 7.83 (m, 2 H) 7.26 – 7.27 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 4.09 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 3.35 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₅H₂₂F₃N₃O₅ (M + H)⁺ 502.1590; encontrado 502.1586.

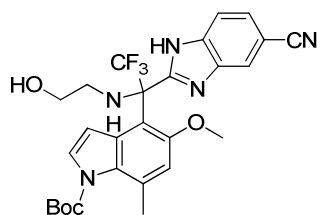
Ejemplo 139

Ejemplo 139-A. (\pm)-4-(1-Amino-1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



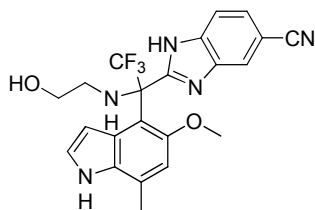
A una solución de una mezcla de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimeteilsulfonamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(1,1-dimeteilsulfonamido)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **36-D**) (0.37 g, 0.504 mmol) en dioxano (5.04 mL) se le agregó HCl (4.0M en dioxano) (2.52 mL, 10.08 mmol), y esto se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos esto se enfrió en un baño de hielo, se neutralizó con NH₄OH ac. 30% (2.52 mL), se diluyó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-70% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 500.2 (M+H).

Ejemplo 139-B. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((2-hidroxietil)amino)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



Una solución de (\pm)-4-(1-amino-1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 0.100 mmol) y glioxilato de etilo (50% en tolueno) (39.7 μ L, 0.200 mmol) en DCE (1.00 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos se le agregó MeOH (1 mL) seguido por NaBH₄ (11.36 mg, 0.300 mmol). Después de 30 minutos se le agregó más NaBH₄ (4 mg, 0.106 mmol). Después de 25 minutos más se le agregó más NaBH₄ (40 mg, 1.06 mmol). Después de 15 minutos más, la reacción se apagó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-80% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 544.2 (M+H).

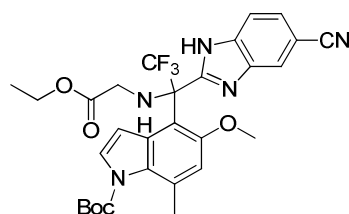
10 **Ejemplo 139-C. (\pm)-2-(2,2,2-Trifluoro-1-((2-hidroxiethyl)amino)-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo**



A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-((2-hidroxiethyl)amino)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (20 mg, 0.037 mmol) en MeOH (0.368 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó Cs₂CO₃ (59.9 mg, 0.184 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 90 minutos la reacción se enfrió, se apagó con NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-100% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.48 - 12.70 (m, 1 H) 10.99 (br. s., 1 H) 8.27 (m) 7.89 (m) 7.81 (m) 7.56 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.48 (m) 7.06 - 7.21 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 4.48 (t, *J*=5.24 Hz, 1 H) 3.34 - 3.54 (m, 5 H) 2.56 - 2.72 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.01 (br. s., 1 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀F₃N₅O₂ (M+H)⁺ 444.1647, encontrado 444.1656.

Ejemplo 140

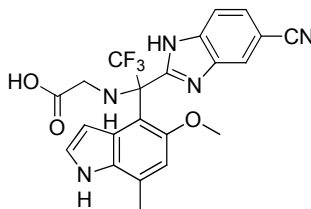
Ejemplo 140-A. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una suspensión de (\pm)-4-(1-amino-1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 139-A) (117 mg, 0.234 mmol) en DCE (2.34 mL) se le agregó glioxilato de etilo (50% en tolueno) (93 μ L, 0.468 mmol) y esto se agitó a 60 °C. Después de 5 minutos, esto se enfrió a temperatura ambiente, después se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (298 mg, 1.405 mmol) y esto se agitó de nuevo a 60 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía

de vaporización instantánea (0-50% EtOAc en heptano) para proveer el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 586.3 (M+H).

Ejemplo 140-B. Acido (\pm)-2-((1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)amino)acético



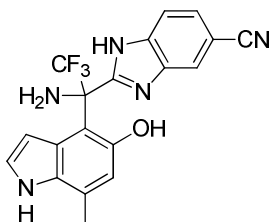
5

A una solución de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (75 mg, 0.128 mmol) en EtOH (1.28 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le agregó Cs₂CO₃ (209 mg, 0.640 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C. Después de 95 minutos se le agregó más Cs₂CO₃ (209 mg, 0.640 mmol). Después de 1 hora más, la reacción se enfrió, se apagó con NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (x 5), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (0-30% MeOH en DCM, MeOH contiene 10% de hidróxido de amonio) para proveer el compuesto del título como la sal de amonio. ¹H RMN (sal de amonio, 400 MHz, DMSO-*d*₆ con aproximadamente 5 μ L de TFA) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 7.65 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.58 (dd, $J=8.34, 1.52$ Hz, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 3.40 (br. s., 3 H) 3.27 (d, $J=17.43$ Hz, 1 H) 2.87 (d, $J=17.31$ Hz, 1 H) 2.44 - 2.48 (m, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₁₈F₃N₅O₃ (M+H)⁺ 458.1440, encontrado 458.1418.

10

15

Ejemplo 141. (+) o (-)-2-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



20

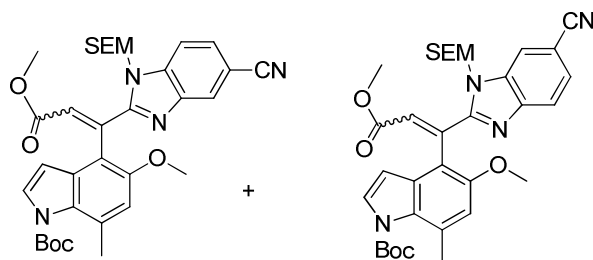
25

A una suspensión de (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 36-E-b) (63 mg, 0.158 mmol) en cloruro de metileno (Volumen: 1.6 mL) a 0 °C se le agregó BBr₃ 1M en DCM (315 μ L, 0.315 mmol). La reacción se agitó en un baño de hielo por 5 minutos y después la suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se vació en agua de hielo, se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se diluyó con EtOAc; la capa de EtOAc se separó, se secó, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar por medio de FCC (0-5% MeOH que contenía 10% hidróxido de amonio:dcm) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 - 12.76 (m, 1 H) 11.01 - 11.28 (m, 1 H) 10.82 (br. s., 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.83 - 8.06 (m, 1 H) 7.46 - 7.65 (m, 2 H) 6.88 (t, $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 4.84 (br. s., 1 H) 2.27 - 2.43 (m, 3 H). MS (ESI+) m/z 386.3 (M+H).

Ejemplo 142

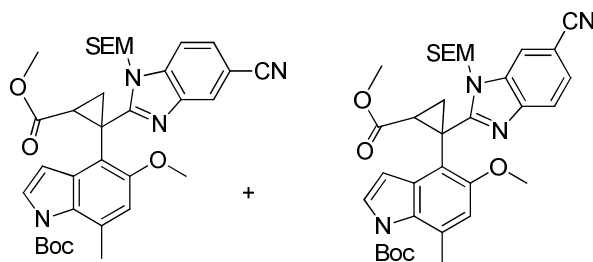
30

Ejemplo 142-A. 4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



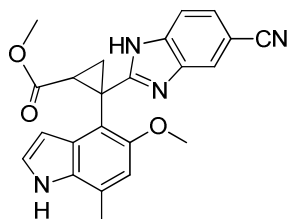
5 A una solución de 4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **25A**) (2.0 g, 3.57 mmol) en tolueno (12 mL) se le agregó metil(trifenilfosforaniliden)acetato (2.39 g, 7.13 mmol) y esta mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío y después este material se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (0-100%) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 617.7 (M+H).

10 **Ejemplo 142-B.** **(±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



15 Se agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (113mg, 0.516 mmol) y NaH (dispersión a 60%, 22.7mg, 0.567 mmol) a un matraz seco de fondo redondo; el matraz se enfrió a 0 °C bajo N₂. Después se agregó DMSO (0.5 mL) gota a gota por medio de una jeringa a esta mezcla. Después de 20 minutos, se le agregó gota a gota una solución de 4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **142-A**) (265 mg, 0.43 mmol) en DMSO (4.5 mL), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/H₂O y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío para producir el producto crudo. Este material se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (10-50%) para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 631.6 (M+H).

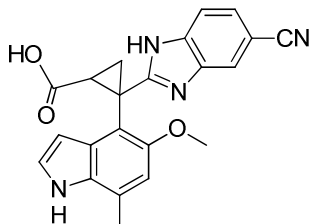
20 **Ejemplo 142-C.** **(±)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxilato de metilo**



25 A una solución de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-

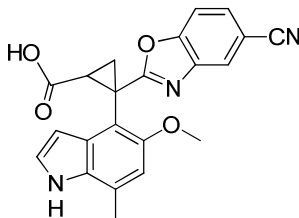
carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **142-B**) (680mg, 1.078 mmol) en diclorometano (10.0 mL) a 0 °C se le agregó una solución 1.0M de SnCl₄ en diclorometano (10.78 mL, 10.78 mmol). Esta mezcla se agitó por 30 min a 0 °C, seguido por 60 min a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se filtraron a través de Celite® para quitar la emulsión formada y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir el producto crudo. Este material se purificó usando FCC, eluyendo con acetato de etilo/heptano (30-100%) para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 401.1 (M+H).

Ejemplo 142-D. Acido (±)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico



A una solución de (±)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (Ejemplo **142-C**) (40 mg, 0.1 mmol) en piridina (5.0 mL) se le agregó yoduro de litio (800mg, 59.8 mmol), y esta mezcla se agitó a 125 °C durante la noche. La reacción se dividió entre EtOAc y solución fría de HCl 0.5N, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (HC-B) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.75 (br.s., 1 H), 7.55 (br.s., 1H) 7.27 - 7.55 (m, 1 H) 7.17 (br.s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.50 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.22 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 1.30 (t, *J*=6.57 Hz, 1 H), 0.88-0.92 (m, 1 H). HRMS calc. para C₂₂H₁₈N₄O₃ (M+H)⁺ 387.1412, encontrado 387.1443.

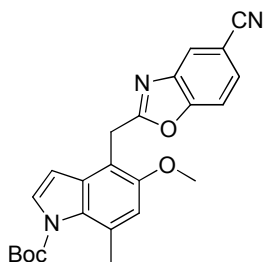
Ejemplo 143. Acido (±)-2-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **126-A**) con un método similar al que se describe en el Ejemplo **142**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.03 (br.s., 1 H) 8.08 - 8.40 (m, 1 H) 7.61 - 7.90 (m, 3 H) 7.39 (t, *J*=2.78 Hz, 1 H) 6.55 - 6.93 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.73 (dd, *J*=8.21, 4.67 Hz, 1 H) 1.1 - 1.35 (m, 1 H) 0.86 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H). HRMS calc. para C₂₂H₁₇N₃O₄ (M+H)⁺ 388.1253, encontrado 388.1282 .

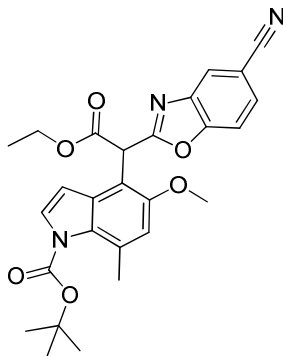
Ejemplo 144

Ejemplo 144-A. 4-((5-Cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



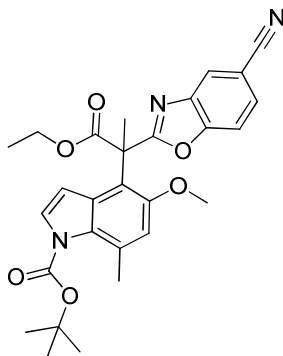
5 Una solución de 4-(2,2-dibromovinil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **20-A**) (0.720 g, 1.617 mmol) y 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo (0.325 g, 2.426 mmol) y DABCO (0.544 g, 4.85 mmol) en NMP (1.62 ml), se agitó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se cargó sobre gel de sílice para purificar mediante FCC, eluyendo con heptano/AcOEt: 100/0 a 0/100, para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 418.34 (M+H).

Ejemplo 144-B. (±)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



10 A una solución de 4-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **144-A**) (60 mg, 0.144 mmol) en THF (2.1 mL), bajo nitrógeno y a -78 °C, se le agregó LiHMDS (0.359 ml, 0.359 mmol) en THF. Después de 10 min, se le agregó cloroformiato de etilo (0.276 mL, 2.87 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 5 min la reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat., las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se concentró, se purificó mediante FCC con Hep/EtOAc, para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 490.0 (M+H).

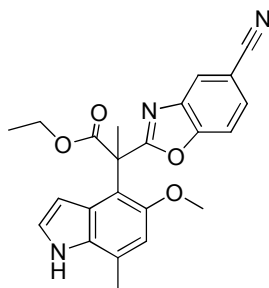
15 **Ejemplo 144-C. (±)-4-(2-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



A una solución de (±)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **144-B**) (139.5 mg, 0.285 mmol) en DMF (2.850 mL) se le agregó sucesivamente MeI (0.080 mL,

1.282 mmol) y NaH (34.2 mg, 0.855 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2.5 h a esta temperatura, se agregó otro alícuota adicional de MeI (0.045 mL, 0.57 mmol) a la mezcla. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt y la capa orgánica combinada se concentró para producir un producto crudo que se purificó mediante FCC: heptano/AcOEt : 100/0 a 50/50, para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 504.38 (M+H).

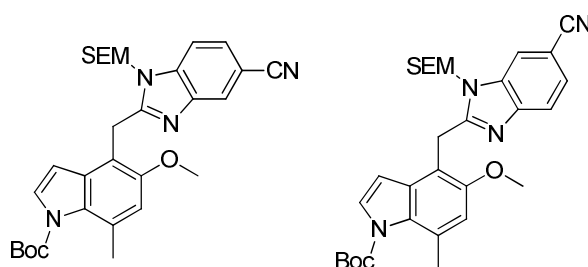
Ejemplo 144-D. (±)-2-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)propanoato de etilo



A una solución de (±)-4-(2-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 144-C) (44 mg, 0.087 mmol) en EtOH (874 μ L), se le agregó carbonato de cesio (142 mg, 0.437 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir un producto crudo que se purificó mediante FCC (4g columna): heptano/AcOEt : 100/0 a 50/50, para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H) 8.36 - 8.60 (m, 1 H) 7.72 - 8.02 (m, 2 H) 7.13 (t, $J=2.93$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.12 (dd, $J=3.21, 1.83$ Hz, 1 H) 4.02 - 4.28 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.08 (t, $J=7.11$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{23}H_{21}N_3O_4$ (M+H)⁺ 404.1610, encontrado 404.1619.

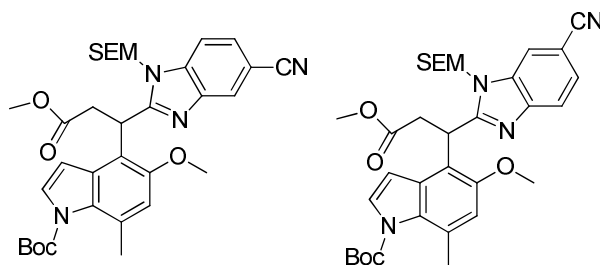
Ejemplo 145

Ejemplo 145-A. 4-((5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



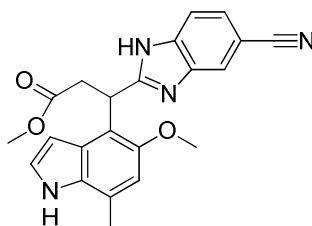
A una solución de 4-((5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 20-B) (1.20 g, 2.88 mmol) en THF (Volumen: 28.8 ml) a 0 °C se le agregó NaH (0.173 g, 4.32 mmol). Después de 5 minutos, se le agregó SEM-Cl (1.022 ml, 5.76 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó llegar a t.a. Después de agitar durante 2h, la mezcla de reacción se apagó con salmuera, se extrajo con AcOEt, se pasó a través de un separador de fase y se concentró para producir un producto crudo, que se purificó mediante FCC con heptano/AcOEt (100/0 a 50/50) para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) m/z 547.37 (M+H).

Ejemplo 145-B. (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



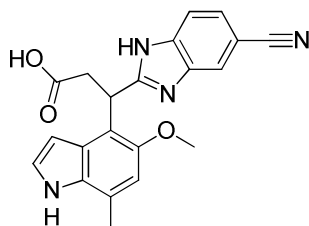
Una solución de 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **145-A**) (266 mg, 0.487 mmol) en THF (1.32 mL) se agregó a una mezcla de *ter*-butóxido de potasio (109 mg, 0.973 mmol) en THF, (3.96 mL) bajo nitrógeno y a -78 °C. Después de agitar durante 15 min, se agregó la mezcla a la misma temperatura una solución de 18-corona-6 (12.86 mg, 0.049 mmol) en THF (0.660 mL), que se desgasificó y puso bajo nitrógeno, y luego se agitó otros 15min. En este punto, se desgasificó y se agregó gota a gota bromoacetato de metilo (0.628 mL, 6.81 mmol) en THF (0.660 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1h y después se dejó llegar a t.a. durante 1 h y se agitó a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con DCM y agua, y se pasó a través de un separador de fase y se concentró, para producir un producto crudo que se purificó mediante FCC con heptano/AcOEt (100/0 a 50/50) para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 619.47 (M+H).

Ejemplo 145-C. (±)-3-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo



Una mezcla de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **145-B**) (400 mg, 0.646 mmol) se disolvió en HCl 1.25M en MeOH (20 mL, 25.00 mmol) y se calentó a 65 °C por 22hs. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con hidróxido de amonio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt/heptano (4:1) (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un producto crudo, que se purificó mediante FCC con heptano/AcOEt (100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 389.36 (M+H).

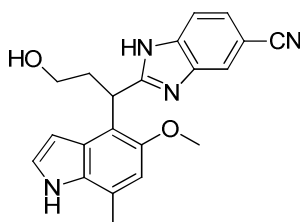
Ejemplo 145-D. Acido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico



A una solución de (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (Ejemplo **145-C**) (254 mg, 0.248 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó NaOH 1N (1.439 mL, 1.439 mmol) y la solución resultante se agitó a t.a. Después de agitar durante 1.5h, se le agregó más NaOH 1N (1.439 mL, 1.439 mmol) a la mezcla, y se agitó a t.a. por 16h. En este punto, se le agregó más NaOH 1N (1.439 mL, 1.439 mmol) y la mezcla se

calentó a 60 °C por 3.5h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a t.a., se diluyó con agua y la capa acuosa (pH=10) se lavó AcOEt (4 x). La capa de agua se acidificó con HCl 1N (pH= 2-3) y después se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua (2 x). La capa orgánica combinada se pasó a través de un separador de fase y se concentró para producir un producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa (HC-B) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.50 - 12.64 (m, 1 H) 10.92 (br. s., 1 H) 7.87 - 8.25 (m) 7.48 (d) 7.13 (t, *J*=2.78 Hz, 1H) 6.79 (s, 1 H) 5.97 (dd, *J*=2.91, 1.89 Hz, 1 H) 5.34 (dd, *J*=9.73, 4.67 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.54 - 3.69 (m, 1 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H). HRMS calc. para C₂₁H₁₈N₄O₃ (M+H)⁺ 375.1457, encontrado 375.1458.

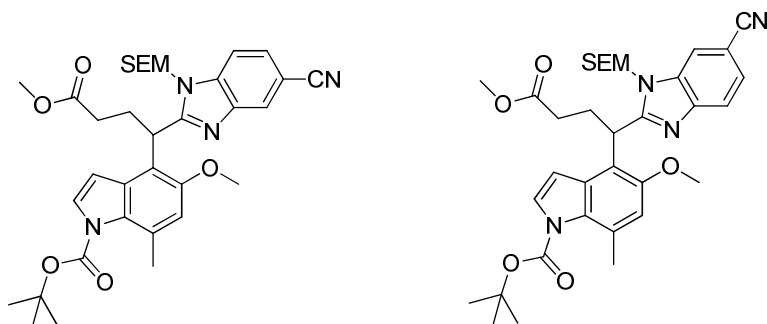
Ejemplo 145-E. (±)-2-(3-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (Ejemplo 145-C) (50 mg, 0.129 mmol) en MeOH (1.3 mL) se le agregó NaBH₄ (121 mg, 3.25 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó llegar a t.a. y se agitó por 48 h. La mezcla de reacción se apagó con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se pasó a través de un separador de fase y se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC con DCM/MeOH (100/0 a 95/5), para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04 - 12.30 (m, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.68 - 7.77 (m, 1 H) 7.38 - 7.51 (m, 1 H) 6.99 - 7.21 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.10 (br. s., 1 H) 4.99 (t, *J*=7.33 Hz, 1 H) 4.36 - 4.57 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.42 (td, *J*=11.56, 5.68 Hz, 2 H) 2.77 (dd, *J*=13.39, 6.82 Hz, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.11 - 2.23 (m, 1 H). HRMS calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂ (M+H)⁺ 361.1651, encontrado 361.1659.

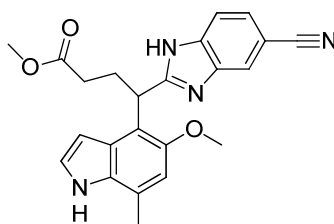
Ejemplo 146

Ejemplo 146-A. (±)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



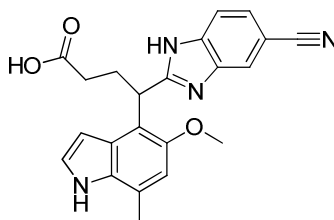
Una solución de *ter*-butóxido de potasio (66.5 mg, 0.593 mmol) en THF (1.2 mL) se agregó a una solución 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 145-A) (270 mg, 0.494 mmol) en THF (1.2 mL) bajo nitrógeno y a -78 °C. Después de 15 min, se agregó a la mezcla 18-corona-6 (68 mg, 0.257 mmol) en THF (1.2 mL) a la misma temperatura y se agitó. Después de 30 min, se le agregó acrilato de metilo (71.6 μl, 0.790 mmol) en THF (1.2 mL) gota a gota y se agitó a la misma temperatura por 2 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con DCM, se pasó a través de un separador de fase, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC con heptano/AcOEt (100/0 a 50/50), para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 633.7 (M+H).

Ejemplo 146-B. (±)-4-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de metilo



5 A una solución (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **146-A**) (0.21 g, 0.332 mmol) en DCM (3.32 ml), se le agregó cloruro de estaño (IV) (3.32 ml, 3.32 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C por 30 minutos y después a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 403.4 (M+H).

Ejemplo 146-C. Acido (\pm)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico

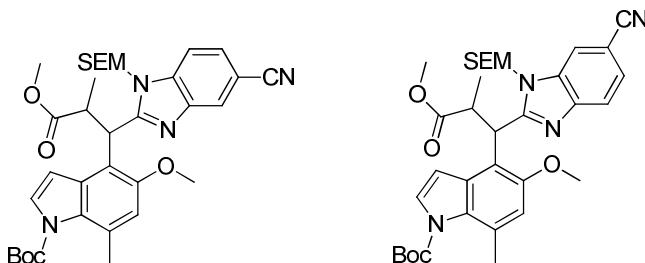


10 Se disolvió (\pm)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de metilo (Ejemplo **146-B**) (40mg, 0.099 mmol) se disolvió en MeOH (1 mL) y después se le agregó NaOH 1N (248 μ l, 0.248 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, se concentró y después se purificó directamente por RP-HPLC (HC-B) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.92 (br. s., 1 H) 7.61-8.32 (m, 1 H) 7.47-7.51 (m, 2 H) 7.13 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 4.90 (dd, *J*=8.59, 5.81 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.20 - 2.32 (m, 2 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀N₄O₃ (M+H)⁺ 389.1605, encontrado 389.1604.

15

Ejemplo 147

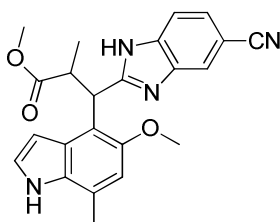
20 **Ejemplo 147-A. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



25 A 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **145-A**) (850 mg, 1.55 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C, se le agregó LHMDS 1M en THF (4.6 mL, 4.6 mmol), y la reacción se agitó por 30 minutos. Después se le agregó 2-bromopropanoato de metilo (1.72 mL, 15.5 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se vació en una

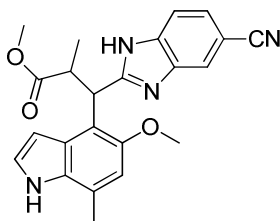
solución acuosa saturada de NaHCO_3 (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna X-terra MS, C18, 20 mL/min) para obtener (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un solo diasterómero (diasterómero A, $t_r = 16.9$ min) y (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un solo diasterómero (diasterómero B, $t_r = 18.7$ min). MS (ESI+) m/z 633.2 (M+H).

10 **Ejemplo 147-B. (\pm)-3-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (diasterómero A)**



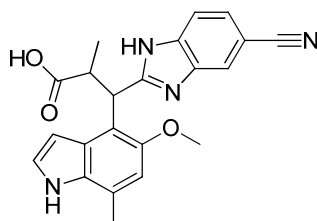
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un solo diasterómero (diasterómero A, $t_r = 16.9$ min, del Ejemplo 147-A) siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 142-C. MS (ESI+) m/z 403.0 (M+H).

Ejemplo 147-C. (\pm)-3-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (diasterómero B)



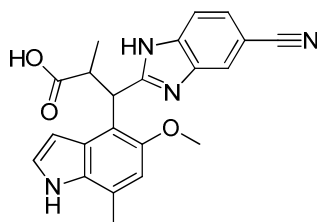
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un solo diasterómero (diasterómero B, $t_r = 18.7$ min del Ejemplo 147-A) siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 142-C. MS (ESI+) m/z 403.0 (M+H).

Ejemplo 147-D. Acido (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoico (Diasterómero A)



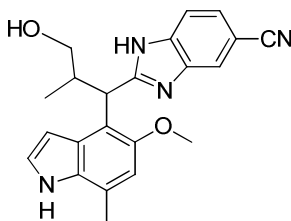
Al (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (diasterómero A, Ejemplo **147-B**) (45 mg, 0.11 mmol) se le agregó LiOH (50 mg, 2.0 mmol) en MeOH/agua (3 mL:0.8 mL) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y HCl 1 M (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante RP-FCC (ACN/agua) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.63 - 10.91 (m, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.26 (br. s., 1 H) 5.15 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 1.25 (d, *J*=6.97 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀N₄O₃ (M+H)⁺ 389.1605, encontrado 389.1604.

Ejemplo 147-E. Acido (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoico (Diasterómero B)



El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (diasterómero B, Ejemplo **147-C**) usando el mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo **147-D**. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.83 (s, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.41 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 5.30 (d, *J*=11.37 Hz, 1 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 1.01 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H). HRMS calc. para C₂₂H₂₀N₄O₃ (M+H)⁺ 389.1605, encontrado 389.1606.

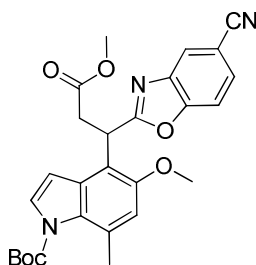
Ejemplo 147-F. (\pm)-2-(3-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Diasterómero B)



El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (diasterómero B, Ejemplo **147-C**) siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo **145-E**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.80 - 12.49 (m, 1 H) 10.83 (br. s., 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 1 H) 7.39 - 7.51 (m, 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 4.84 (d, *J*=10.15 Hz, 1 H) 4.59 (br. s., 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.60 (dd, *J*=9.84, 4.22 Hz, 1 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 2.97 - 3.13 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 0.71 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 375.33 (M+H).

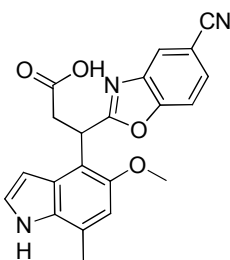
Ejemplo 148

Ejemplo 148-A. (\pm)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



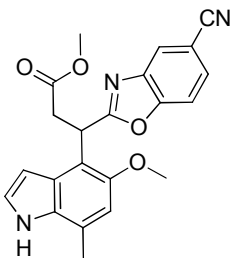
5 A una mezcla de *ter*-butóxido de potasio (108 mg, 0.958 mmol) en THF (0.715 mL) a -78°C y bajo nitrógeno, se le agregó 4-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **144-A**) (200 mg, 0.479 mmol) en THF (4.3 mL) bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 min, se agregó una solución de 18-corona-6 (12.66 mg, 0.048 mmol) en THF (1.430 mL) a la mezcla, a la misma temperatura, y se agitó otros 15 min. Después una solución de bromoacetato de metilo (0.618 mL, 6.71 mmol) en THF (0.715 mL) se desgasificó y se agregó gota a gota, y se agitó a la misma temperatura por 10 min. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc (2x), se pasó a través de un separador de fase y se concentró para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 490.32 (M+H).

10 **Ejemplo 148-B. Acido (\pm)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico**



15 El (\pm)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-metoxi-3-oxopropil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **148-A**) (0.3 g, 0.613 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml). Se le agregó carbonato de cesio (0.998 g, 3.06 mmol) y la reacción se calentó a 65°C por 2.5 horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se trató con HCl 1N hasta $\text{pH}\approx 3$. La mezcla luego se diluyó con DCM y se pasó a través de un separador de fase, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (HC-B) para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.00 (br. s., 1 H) 8.34 (t, $J=1.14$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.92 (m, 2 H) 7.22 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.22 (dd, $J=3.03, 1.89$ Hz, 1 H) 5.39 (dd, $J=9.85, 4.67$ Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.57 (dd, $J=16.67, 9.98$ Hz, 1 H) 2.74 (dd, $J=16.67, 4.67$ Hz, 1 H) 2.44 (d, $J=0.63$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 376.1297, encontrado 376.1290.

20 **Ejemplo 148-C. a) (\pm)-3-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo**



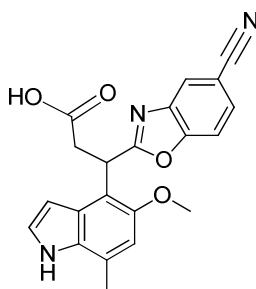
25 A una solución de ácido (\pm)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico (Ejemplo **148-B**) (60 mg, 0.160 mmol) en DCM (639 μl) se le agregó MeOH (16.17 μl , 0.400 mmol), DMAP (3.91 mg, 0.032 mmol) y DCC (52.8 mg, 0.256 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con DCM y agua y se pasó a través de un separador de fase. La capa orgánica se concentró para producir un producto crudo que se purificó mediante FCC

con heptano/AcOEt (100/0 a 0/100), para obtener el compuesto del título. (ESI+) m/z 390.4 (M+H).

b) (+) y (-)-3-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo

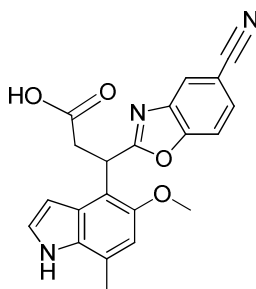
5 La resolución de los enantiómeros de 3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 25% MeOH + 0.2% NH₄OH en CO₂ para producir (+) o (-)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (t_r = 3.8 min) y (-) o (+)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (t_r = 4.8 min).

Ejemplo 148-D. Acido (+)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico



10 Al (+) o (-)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (t_r = 3.8 min) (74 mg, 0.190 mmol) en THF (475 μ l) y agua (475 μ l) se le agregó NaOH (950 μ l, 0.950 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (HC-B) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN del Ejemplo **148-B**. HRMS calc. para C₂₁H₁₇N₃O₄ (M+H)⁺ 376.1297, encontrado 376.1290.

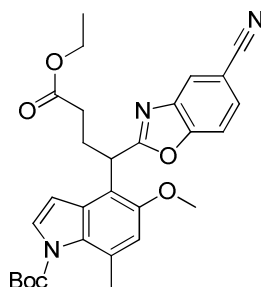
Ejemplo 148-E. Acido (-)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico



15 El compuesto del título se sintetizó partiendo de (-) o (+)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (t_r = 4.8 min) como se muestra en (Ejemplo **148-D**). ¹H RMN del Ejemplo **148-B**. HRMS calc. para C₂₁H₁₇N₃O₄ (M+H)⁺ 376.1297, encontrado 376.1290.

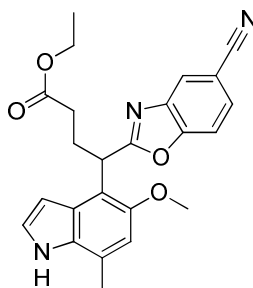
Ejemplo 149

20 **Ejemplo 149-A. (±)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-etoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



5 Una solución de 4-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **144-A**) (189 mg, 0.453 mmol) en THF (1.7 mL) se agregó a una solución de *ter*-butóxido de potasio (50.8 mg, 0.453 mmol) en THF (1.7 mL) bajo nitrógeno y a -78 °C. Después de agitar durante 15 min, se agregó una solución 18-corona-6 (11.97 mg, 0.045 mmol) en THF (566 μ l) a la mezcla, a la misma temperatura, y la reacción se agitó después otros 15 min. En este punto se le agregó gota a gota acrilato de etilo (61.5 μ l, 0.679 mmol) en THF (566 μ l). Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se vació en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc (2 x), se pasó a través de un separador de fase, se concentró y se purificó mediante FCC con heptano/AcOEt (100/0 a 70/30), para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 418.4 (M+H-Boc).

10 **Ejemplo 149-B. a) (\pm)-4-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo**

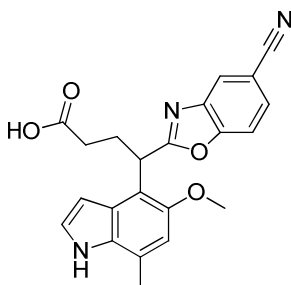


El compuesto del título se sintetizó a partir de (\pm)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-etoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **149-A**) como se describe en el Ejemplo **35-F**. MS (ESI+) m/z 418.4 (M+H).

15 b) (+) y (-)-4-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo

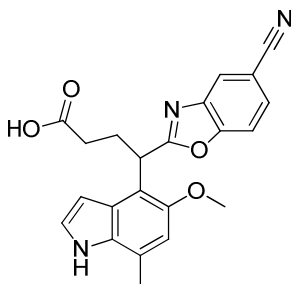
La resolución de los enantiómeros de 4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo se logró mediante SFC quiral, usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 40% MeOH en CO₂, para producir (+) o (-)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo (t_r = 3.5 min) y (-) o (+)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo (t_r = 5.5 min).

20 **Ejemplo 149-C. Acido (+)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico**



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de (+) o (-)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo ($t_r = 3.5$ min) como se describe en el Ejemplo 148-B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (br. s., 1 H) 8.37 (t, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=1.01$ Hz, 2 H) 7.22 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.18 (dd, $J=3.03$, 1.77 Hz, 1 H) 4.79 - 5.10 (m, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.11 - 2.22 (m, 1 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 390.1454, encontrado 390.1438.

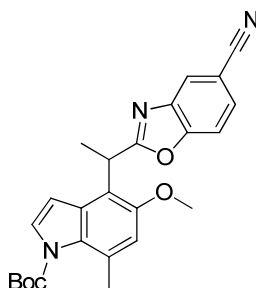
Ejemplo 149-D. Acido (-)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico



10 El compuesto del título se sintetizó a partir de (-) o (+)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoato de etilo ($t_r = 5.5$ min) como se describe en el Ejemplo 148-B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (br. s., 1 H) 8.24 - 8.45 (m, 1 H) 7.78 (d, $J=1.01$ Hz, 2 H) 7.22 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.18 (dd, $J=2.91$, 1.89 Hz, 1 H) 4.88 - 5.07 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.11 - 2.22 (m, 1 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 390.1454, encontrado 390.1438.

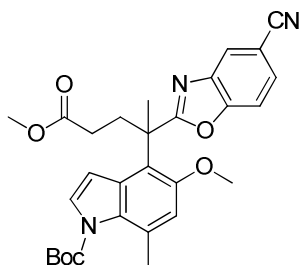
Ejemplo 150

Ejemplo 150-A. (\pm)-4-(1-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



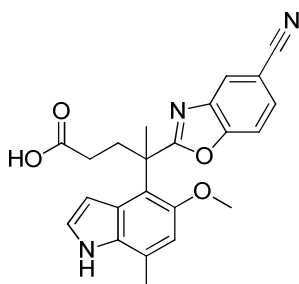
15
20 A una solución de 4-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 144-A) (277 mg, 0.664 mmol) en THF (3.3 mL) se le agregó MeI (0.050 mL, 0.796 mmol) a -78 °C. En este punto, se le agregó LHMDS (0.730 mL, 0.730 mmol) a la misma temperatura, y la reacción se dejó calentar a t.a. durante una hora y se agitó a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción se apagó a -78 °C con una solución saturada de cloruro de amonio (ac.), se diluyó con agua y DCM, se pasó a través de un separador de fase, se concentró y se purificó mediante FCC (12g columna): heptano/AcOEt : 100/0 a 50/50, para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 432.4 (M+H).

Ejemplo 150-B. (\pm)-4-(2-(5-Cianobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



5 A una mezcla de *ter*-butóxido de potasio (15.60 mg, 0.139 mmol) en THF (329 μ l) a -78 °C y bajo nitrógeno se le agregó (\pm)-4-(1-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **150-A**) (50 mg, 0.116 mmol) en THF (659 μ l). Después de agitar durante 5 min, se le agregó la mezcla a la misma temperatura una solución de 18-corona-6 (3.06 mg, 0.012 mmol) en THF (412 μ l) que se desgasificó y se puso bajo nitrógeno, y se agitó por otros 5 min. Después se desgasificó una solución de acrilato de metilo (210 μ l, 2.318 mmol) en THF (329 μ l) y se le agregó gota a gota, y se agitó a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción se dejó llegar a t.a. durante 1h y después se agitó a t.a. por 30h. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con DCM y agua, se pasó a través de un separador de fase y se concentró, para producir el compuesto del título que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 518.5 (M+H).

Ejemplo 150-C. Acido (\pm)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico

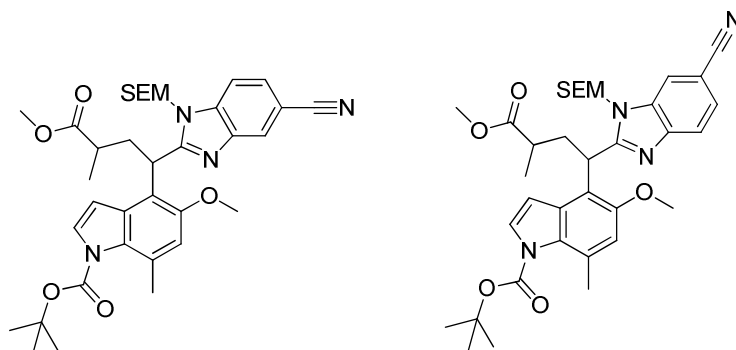


15 Una mezcla de (\pm)-4-(2-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **150-B**) (83 mg, 0.160 mmol) y carbonato de cesio (261 mg, 0.802 mmol) en MeOH (1.6 mL) se calentó a 60 °C y se agitó por 2 h.

20 La reacción se enfrió a t.a. y se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, después el MeOH se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y agua. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se pasó a través de un separador de fase y se purificó por HPLC preparativa (HC-B) para proveer el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H) 8.32 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.89 (m, 2 H) 7.30 (t, $J=2.91$ Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.38 (dd, $J=3.03, 1.77$ Hz, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 2.15 (dd, $J=9.73, 6.69$ Hz, 2 H) 1.91 (s, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 404.1610, encontrado 404.1607.

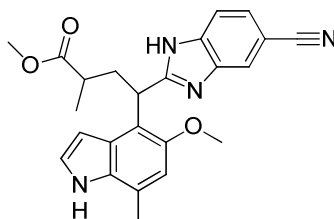
Ejemplo 151

25 **Ejemplo 151-A. (\pm)-4-(1-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metil-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (\pm)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metil-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



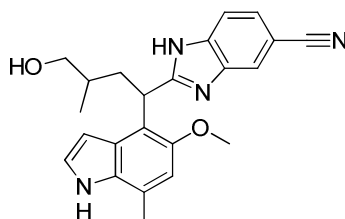
5 A (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metoxi-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **146-A**) (100 mg, 0.158 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C, se le agregó LDA (2.0 M en heptano/THF/etilbenceno, 0.1 mL, 0.205 mmol) y se agitó por 30 minutos. La reacción después se dejó alcanzar 0 °C. Se le agregó yoduro de metilo (34 mg, 0.266 mmol) y la mezcla se agitó por 30 minutos. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (20-30% EtOAc:hexano), para obtener la mezcla de los compuestos del título como una mezcla de diastereómeros. MS (ESI+) *m/z* 647.2 (M+H).

10 **Ejemplo 151-B. (±)-4-(5-Ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilbutanoato de metilo**



15 El compuesto del título (como una mezcla de diastereómeros) se sintetizó partiendo de (±)-4-(1-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metil-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-4-(1-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metil-4-oxobutil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **151-A**), siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo **142-C**. MS (ESI+) *m/z* 417.4 (M+H).

Ejemplo 151-C. (±)-2-(4-Hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

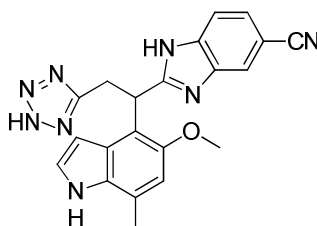


20 Una solución de (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilbutanoato de metilo (Ejemplo **151-B**) (95 mg, 0.228 mmol) en MeOH (3 mL) se trató con borohidruro de sodio (220 mg, 6.7 mmol) y se calentó a 60 °C por 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante FCC de fase inversa (columna C18 Gold, 10-70% ACN:agua) para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H) 7.96

(br. s., 1 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.15 (t, $J=2.75$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.14 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 5.01 (dd, $J=10.39, 4.89$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 3 H) 3.17 - 3.23 (m, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 2.45 (d, $J=0.61$ Hz, 3 H) 2.38 (ddd, $J=13.57, 10.39, 3.67$ Hz, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 0.95 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H). HRMS calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_2$ (M+H)⁺ 389.1975, encontrado 389.1978 .

5 Ejemplo 152

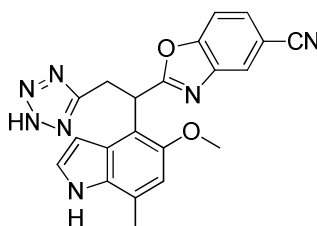
(±)-2-(1-(5-Metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de 1H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 14.07 mmol) en DMF (100 mL) se le agregó, NaH (0.563 g, 14.07 mmol) y SEMCI (2.496 mL, 14.07 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener un residuo. A una solución de NaBH₄ (0.800 g, 21.15 mmol) en THF (70.5 ml)/EtOH (35.2 ml) se le agregó CaCl₂ (1.76 g, 15.86 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos. En este punto se le agregó el residuo previamente obtenido (2.88 g, 10.57 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h a t.a. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Al residuo resultante (300 mg, 1.302 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C, se le agregó MsCl (0.203 mL, 2.60 mmol) y después Et₃N (0.722 mL, 5.21 mmol). La reacción se agitó a t.a. por 2 h. La reacción se apagó con salmuera y se extrajo con EtOAc. El producto crudo se secó, se filtró y se evaporó. Después se disolvió en acetona (suspensión) y después se le agregó NaI (293 mg, 1.954 mmol) a t.a. La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se apagó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para producir un residuo crudo. Una solución de 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 145-A) (200 mg, 0.366 mmol) en THF (1.8 mL) se agregó a una mezcla de *ter*-butóxido de potasio (82 mg, 0.732 mmol) en THF (1.8 mL), bajo nitrógeno y a -78 °C. Después de agitar durante 15 min se le agregó una solución de 18-corona-6 (9.67 mg, 0.037 mmol) en THF (1.8 mL). En este punto, el residuo previamente obtenido (373 mg, 1.097 mmol) en THF (1.8 mL) se desgasificó y se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1 h y después se dejó llegar a t.a. durante 1 h y se agitó a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc; las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Al producto crudo (400 mg, 0.527 mmol) se le agregó HCl (1.25 M en MeOH, 8.5 mL, 10.54 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 4 h, se le agregó una alícuota adicional de HCl en MeOH (8.5 mL, 10.54 mmol). Después de 4 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se vació en agua, se extrajo con EtOAc y después con DCM/*i*PrOH (4:1). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (HC-B). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.93 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.15 (t, $J=2.84$ Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.02 (dd, $J=2.97, 1.83$ Hz, 1 H) 5.48 (t, $J=7.52$ Hz, 1 H) 4.23 (dd, $J=15.03, 7.45$ Hz, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.52 (dd, $J=14.97, 7.64$ Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H). HRMS calc. para $C_{21}H_{18}N_8O$ (M+H)⁺ 399.1682, encontrado 399.1667.

Ejemplo 153

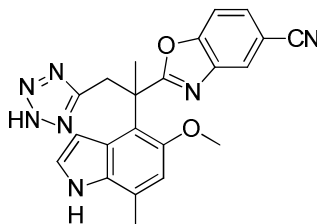
(±)-2-(1-(5-Metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo



- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **144-A**) siguiendo el mismo protocolo mostrado en el Ejemplo **152**. Sin embargo, para la desprotección de Boc, el procedimiento usado fue el mismo del Ejemplo **142-C**, mientras que para desprotección de SEM, el Ejemplo **135-C** contiene el protocolo usado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.03 (br. s., 1 H) 8.34 (t, *J*=1.14 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=1.26 Hz, 2 H) 7.24 (t, *J*=2.91 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.21 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1 H) 5.55 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 4.17 (dd, *J*=15.28, 7.71 Hz, 1 H) 3.55 - 3.67 (m, 4 H) 2.43 (s, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 400.2 (M+H).

Ejemplo 154

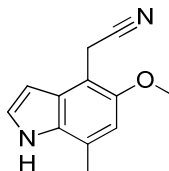
(±)-2-(2-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propan-2-il)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de (±)-4-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)etil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **150-A**) usando la misma secuencia sintética del Ejemplo **153**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.99 (br. s., 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.63 - 7.92 (m, 2 H) 7.22 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.13 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 4.25 (d, *J*=14.15 Hz, 1 H) 3.91 (d, *J*=14.15 Hz, 1 H) 3.29 - 3.30 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 414.2 (M+H).

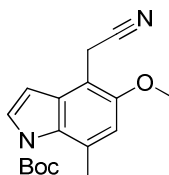
15 Ejemplo 155

Ejemplo 155-A. 2-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)acetonitrilo



- 20 A una suspensión de KO^tBu (6.98 g, 62.2 mmol) en THF (50.0 mL) a -78 °C se le agregó TOSMIC (8.10 g, 41.5 mmol) en THF (50.0 mL). La mezcla se agitó a -78° por 15 minutos. A la mezcla a -78 °C se le agregó después una solución de 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **19-D**) (6 g, 20.74 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agitó a -78 °C por 1.5 horas. Después se le agregó MeOH (10 ml) y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Después de 30 minutos la reacción se puso en un baño de agua a 40 °C por 30 minutos. En este punto, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio; luego se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H).

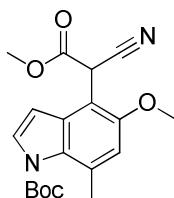
Ejemplo 155-B. 4-(Cianometil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A 2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)acetonitrilo (Ejemplo **155-A**) (3.8 g, 18.98 mmol) en CH₃CN (95 ml) se le agregó Boc₂O (4.85 ml, 20.88 mmol) y DMAP (0.116 g, 0.949 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después

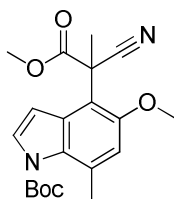
de 3 horas la reacción se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 299.3 (M-H).

Ejemplo 155-C. (\pm)-4-(1-Ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



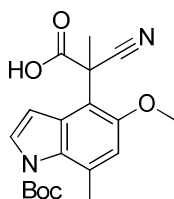
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(cianometil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 155-B) usando el mismo procedimiento del Ejemplo 148-A, usando cloroformiato de metilo en lugar de bromoacetato de metilo. MS (ESI+) m/z 359.4 (M+H).

Ejemplo 155-D. (\pm)-4-(2-Ciano-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



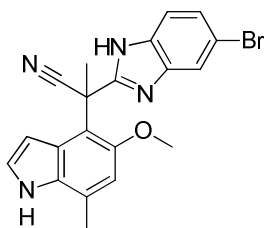
- 10 El (\pm)-4-(1-ciano-2-metoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 155-C) (1.1 g, 3.07 mmol) se disolvió en acetona (6.14 ml) y después se le agregó yodometano (0.576 ml, 9.21 mmol) seguido por carbonato de potasio (0.636 g, 4.60 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La reacción se enfrió entonces en un baño de hielo y se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 373.4 (M+H).
- 15

Ejemplo 155-E. Acido (\pm)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-2-cianopropanoico



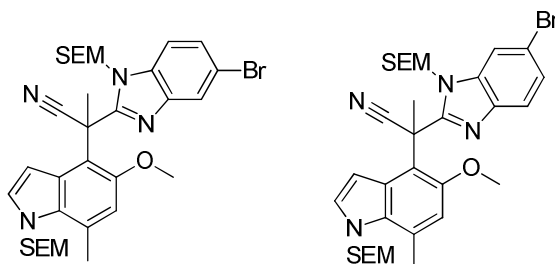
- 20 El (\pm)-4-(2-ciano-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 155-D) (0.35 g, 0.940 mmol) se disolvió en EtOH (4.70 ml), se enfrió a 0 °C y se le agregó KOH 10% (2.64 ml, 4.70 mmol), y se agitó por 1 hora. En este punto, la reacción se puso en un baño de hielo y se apagó con HCl 1N (4.70 ml, 4.70 mmol). La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. MS (ESI+) m/z 359.4 (M+H).

Ejemplo 155-F. (\pm)-2-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)propanonitrilo



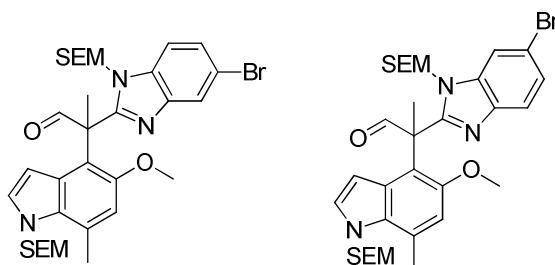
5 Al ácido (\pm)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-cianopropanoico (Ejemplo **155-E**) (1.4 g, 3.91 mmol) en DCM (39.1 ml) a 0 °C se le agregó DIPEA (2.05 ml, 11.72 mmol), seguido por HBTU (1.926 g, 5.08 mmol) y 4-bromobenceno-1,2-diamina (1.096 g, 5.86 mmol) a 0 °C, y se agitó en el baño de hielo por 20 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (7 mL) y se calentó a 85 °C por 4 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano) para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 409.3, 411.3 (M+H).

Ejemplo 155-G. (\pm)-2-(5-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanonitrilo y (\pm)-2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanonitrilo



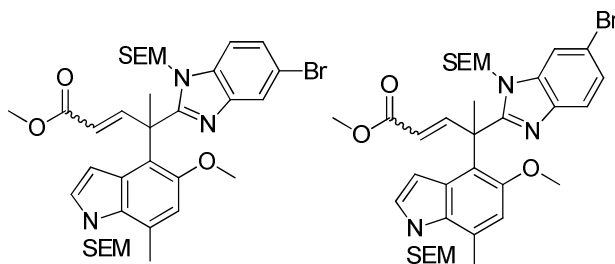
15 Al (\pm)-2-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanonitrilo (Ejemplo **155-F**) (0.32 g, 0.782 mmol) en THF (7.82 ml) se le agregó NaH (0.078 g, 1.955 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó por 20 minutos. Se le agregó SEMCl (0.319 ml, 1.798 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. En este punto, se le agregó una alícuota adicional de NaH (0.078 g, 1.955 mmol) seguido por SEMCl (0.319 ml, 1.798 mmol), a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-30% EtOAc:heptano), para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 669.7, 671.6 (M+H).

25 **Ejemplo 155-H.** (\pm)-2-(5-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanal y (\pm)-2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanal



A (±)-2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanonitrilo y (±)-2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanonitrilo (Ejemplo **155-G**) (0.41 g, 0.612 mmol) en DCM (6.12 ml) a -78 °C, se le agregó DIBAL-H (1M en DCM, 0.918 ml, 0.918 mmol) gota a gota durante 1 minuto, y se agitó esta temperatura por 1 hora. La reacción se apagó con MeOH (0.248 ml, 6.12 mmol) a -78 °C. El baño de hielo seco se intercambió por un baño de hielo y la reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio (6 mL), agua (6 mL) y DCM (6 mL), y se dejó agitando por 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó mediante FCC (0-30% EtOAc:heptano), para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 673.7, 675.6 (M+H).

Ejemplo 155-I. (±)-4-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo y (±)-4-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo

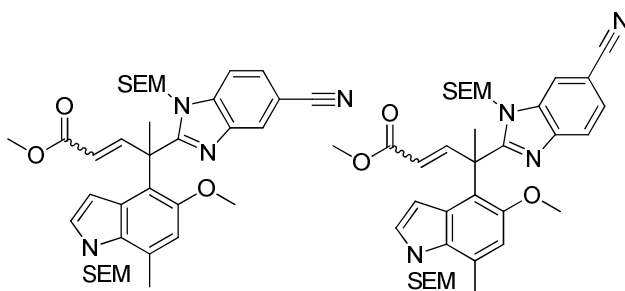


15

A (±)-2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanal y (±)-2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)propanal (Ejemplo **155-H**) (0.42 g, 0.624 mmol) en tolueno (6.24 ml), se le agregó (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (2.08 g, 6.24 mmol) y la mezcla se calentó a 107 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró después y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (EtOAc 0-40%:heptano), para producir la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 728.7, 730.7 (M+H).

20

Ejemplo 155-J. (±)-4-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo y (±)-4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo



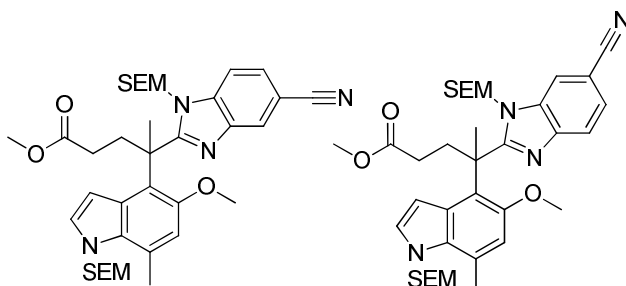
25

A (±)-4-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo y (±)-4-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo (Ejemplo **155-I**) (0.21 g, 0.288 mmol) en DMF (2.88 mL), se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.033 g, 0.029 mmol) y diciano-zinc (0.034 g, 0.288 mmol), y la reacción se calentó a 145 °C por 30 minutos. En este punto la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-30% EtOAc:heptano), para obtener la mezcla de los compuestos del título que se usó directamente en el siguiente paso. MS (ESI+) *m/z* 675.8 (M+H).

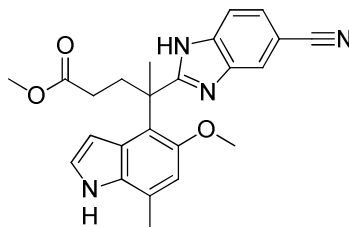
30

Ejemplo 155-K. (±)-4-(5-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)pentanoato de metilo y (±)-4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-

35

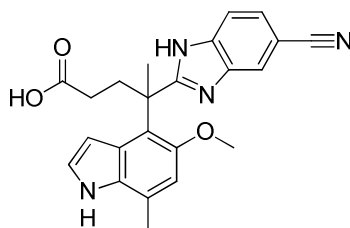
benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)pentanoato de metilo

5 El (\pm)-4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo y (\pm)-4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)pent-2-enoato de metilo (Ejemplo 155-J) (13 mg, 0.019 mmol) se pusieron en MeOH (193 μ l) y se enfriaron a 0 $^{\circ}$ C. Se les agregó borohidruro de sodio (3 mg, 0.079 mmol) y NiCl₂ (4 mg, 0.031 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo por 2.5 horas. En este punto se agregaron más alícuotas de NiCl₂ (4 mg, 0.031 mmol) y borohidruro de sodio (3 mg, 0.079 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se volvió de color pardo/negro. La reacción se enfrió entonces en un baño de hielo, se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener la mezcla de los compuestos del título, que se usó directamente en el siguiente paso. MS (ESI+) *m/z* 677.8 (M+H).

Ejemplo 155-L. (\pm)-4-(5-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)pentanoato de metilo

15 Se disolvió (\pm)-4-(5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)pentanoato de metilo y (\pm)-4-(6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)pentanoato de metilo (Ejemplo 155-K) (28 mg, 0.041 mmol) en MeOH (700 μ l), y después se agregó HCl 1.25 M en MeOH (0.662 ml, 0.827 mmol) y se calentó a 65 $^{\circ}$ C. Después de 30 minutos, se le agregó una alícuota adicional de HCl 1.25 M en MeOH (0.993 ml, 1.241 mmol) junto con MeOH (700 μ l), y la reacción se dejó agitar durante 17 horas. En este punto se le agregó una alícuota adicional de HCl 1.25 M en MeOH (1.5 ml, 1.875 mmol) y la reacción se calentó a 75 $^{\circ}$ C por 3 horas; después se le agregó más HCl 1.25 M en MeOH (1.5 ml, 1.875 mmol), la temperatura se elevó a 85 $^{\circ}$ C y la reacción se agitó por 4 horas más. En este punto, se le agregó una alícuota adicional de HCl 1.25 M en MeOH (3 ml, 3.75 mmol) y la reacción se calentó a 90 $^{\circ}$ C por 2 h. La reacción se enfrió entonces a 0 $^{\circ}$ C y se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH=7, y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-60% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 417.18 (M+H).

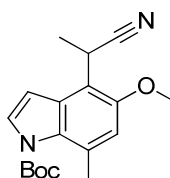
30 **Ejemplo 155-M. Acido (\pm)-4-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)pentanoico**



5 El (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoato de metilo (Ejemplo **155-L**) (8.5 mg, 0.020 mmol) se disolvió en MeOH (300 μ L) y después se trató con KOH ac. 10% KOH (70 μ L, 0.125 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se purificó directamente usando HPLC preparativa (HC-B) para obtener el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.87 (br. s., 1 H) 7.92 (br. s.) 7.53 (br. s.) 7.42 - 7.49 (m) 7.09 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 1.95 - 2.05 (m, 2 H) 1.88 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 403.3 (M+H).

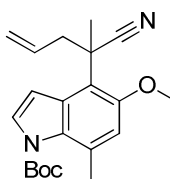
Ejemplo 156

Ejemplo 156-A. (±)-4-(1-Cianoetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



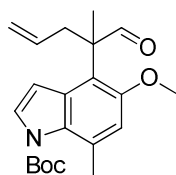
10 El 4-(cianometil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **155-B**) (1.2 g, 4.00 mmol) se disolvió en THF (40.0 ml), y luego se le agregó Mel (0.300 ml, 4.79 mmol) a -78 °C. En este punto, se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (4.39 ml, 4.39 mmol) y la reacción se agitó por 10 minutos. La reacción se apagó después a -78 °C con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 313.5 (M-H).

Ejemplo 156-B. (±)-4-(2-Cianopent-4-en-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



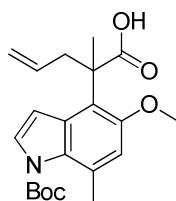
20 Al (±)-4-(1-cianoetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **156-A**) (0.82 g, 2.61 mmol) en THF (13.04 ml) a -78 °C se le agregó LiHMDS (1M en hexano, 3.13 ml, 3.13 mmol) y se agitó por 7 minutos. En este punto, se le agregó bromuro de alilo (0.563 ml, 6.52 mmol) y la reacción se agitó por 2 horas a -78 °C. La reacción se apagó después con una solución acuosa saturada cloruro de amonio y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró hasta dar un aceite que se absorbió sobre sílice y se purificó mediante FCC (0-30% EtOAc:heptano), para producir el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 355.4 (M+H).

25 **Ejemplo 156-C. (±)-5-Metoxi-7-metil-4-(2-metil-1-oxopent-4-en-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**



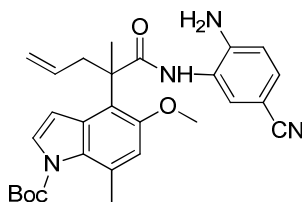
Al (\pm)-4-(2-cianopent-4-en-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **156-B**) (0.92 g, 2.60 mmol) en DCM (26.0 mL) a -78 °C se le agregó DIBAL-H (2.98 mL, 2.98 mmol), y la reacción se agitó por 30 minutos. En este punto la reacción se apagó con MeOH (1.5 mL) seguido por una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (5 mL). La mezcla luego se diluyó con salmuera y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-30% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 358.3 (M+H).

Ejemplo 156-D. Acido (\pm)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpent-4-enoico



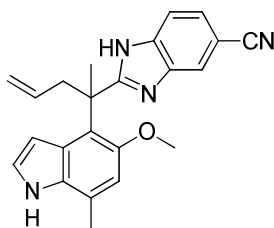
Al (\pm)-5-metoxi-7-metil-4-(2-metil-1-oxopent-4-en-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **156-C**) (2 g, 5.60 mmol) en *ter*-butanol (37.3 mL) y agua (18.65 mL) se le agregó 2-metil-2-buteno (5.93 ml, 56.0 mmol), fosfato de sodio monobásico (2.69 g, 22.38 mmol) y después clorito de sodio (2.53 g, 22.38 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche por 17 horas. En este punto la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 374.3 (M+H).

Ejemplo 156-E. (\pm)-4-(1-((2-Amino-5-cianofenil)amino)-2-metil-1-oxopent-4-en-2-il)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo



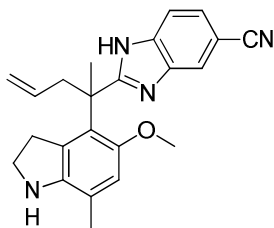
Al ácido (\pm)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpent-4-enoico (Ejemplo **156-D**) (0.76 g, 2.035 mmol) en DCM (20.35 mL) se le agregó DMF (7.88 μ l, 0.102 mmol) y después cloruro de oxalilo (0.356 ml, 4.07 mmol). Después de 20 minutos la reacción se concentró al vacío. El producto crudo en THF (5 mL) se agregó a una mezcla de 3,4-diaminobenzonitrilo (0.48 g, 3.60 mmol) en THF (5 mL) y piridina (0.494 ml, 6.11 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la reacción se calentó a 55 °C por 4 horas. En este punto el material volátil se eliminó al vacío y el producto crudo se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 489.5 (M+H).

Ejemplo 156-F. (\pm)-2-(2-(5-Metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pent-4-en-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



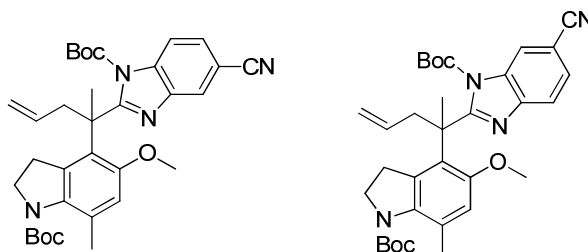
El (±)-4-(1-((2-amino-5-cyanofenil)amino)-2-metil-1-oxopent-4-en-2-il)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **156-E**) (0.36 g, 0.737 mmol) se disolvió en tolueno (2.76 mL) y dioxano (0.921 mL). Después se le agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.042 g, 0.221 mmol) y la mezcla se calentó a 135 °C por 3 horas. En este punto se le agregó otra alícuota de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.030 g) y la reacción se calentó por 1 hora. En este punto se le agregó otra alícuota de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0.025 g) y la reacción se calentó por 1.5 horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC(0-50% EtOAc:heptano), para obtener el compuesto del título que se usó directamente en el siguiente paso. MS (ESI+) *m/z* 371.4 (M+H).

Ejemplo 156-G. (±)-2-(2-(5-Metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



A una solución de (±)-2-(2-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)pent-4-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **156-F**) (150 mg, 0.405 mmol) en ácido acético (2.025 mL) se le agregó cianoborohidruro de sodio (38.2 mg, 0.607 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. En este punto la mezcla se puso en un baño de hielo y se apagó con NaOH (17.61 mL, 35.2 mmol), y luego se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, se absorbió sobre sílice y se purificó mediante FCC (0-100% EtOAc:heptano), para producir el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 373.3 (M+H).

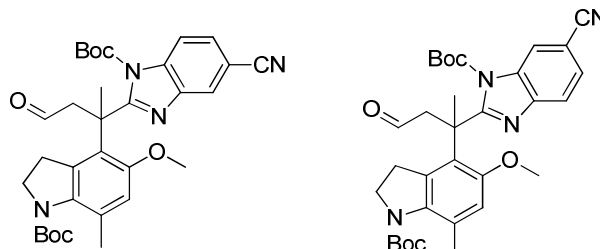
Ejemplo 156-H. (±)-2-(2-(1-(*ter*-Butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-2-(2-(1-(*ter*-Butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo



A (±)-2-(2-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo **156-G**) (77 mg, 0.207 mmol) en CH₃CN (689 μL) se le agregó Boc-anhídrido (120 μL, 0.517 mmol) y DMAP (2.53 mg, 0.021 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-50% EtOAc:heptano), para obtener la mezcla de los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 573.3 (M+H).

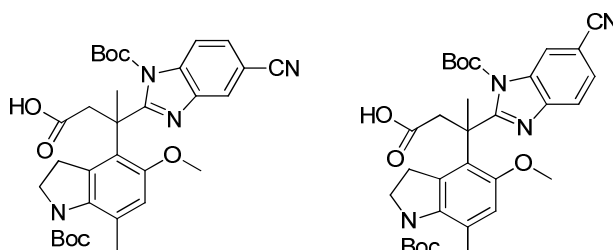
Ejemplo 156-I. (±)-2-(2-(1-(*ter*-Butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-4-oxobutan-2-il)-5-ciano-1H-

benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-2-(2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-4-oxobutan-2-il)-6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo



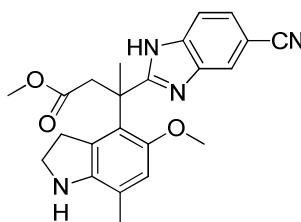
5 Se disolvió (±)-2-(2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-2-(2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)pent-4-en-2-il)-6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 156-H) (66 mg, 0.115 mmol) en dioxano (864 μ L) y agua (288 μ L), y se enfrió a 0 °C. Se agregó 2,6-lutidina (26.8 μ L, 0.230 mmol) seguida por tetróxido de osmio (28.9 μ L, 2.305 μ mol) y peryodato de sodio (99 mg, 0.461 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se apagó con agua, solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener la mezcla de los compuestos del título, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. MS (ESI+) *m/z* 575.6 (M+H).

15 **Ejemplo 156-J. Acido (±)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)butanoico y Acido (±)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)butanoico**



20 La mezcla de los compuestos del título se sintetizó partiendo de (±)-2-(2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-4-oxobutan-2-il)-5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo y (±)-2-(2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-4-oxobutan-2-il)-6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 156-I) como se muestra en el Ejemplo 156-D. MS (ESI+) *m/z* 591.4 (M+H).

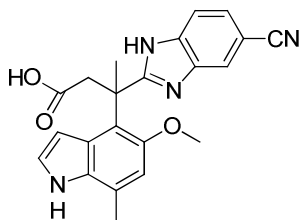
Ejemplo 156-K. (±)-3-(5-Ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)butanoato de metilo



25 Al ácido (±)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)butanoico y ácido (±)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-5-metoxi-7-metilindolin-4-il)-3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)butanoico (Ejemplo 156-J) (115 mg, 0.195 mmol) en MeOH (1 mL) se le agregó HCl (4M en dioxano, 973 μ L, 3.89 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C por 30 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se apagó con hidróxido de amonio (505 μ L, 3.89 mmol) y luego se diluyó con DCM. Las capas se separaron,

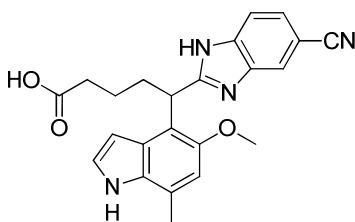
la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 405.3 (M+H).

Ejemplo 156-L. Acido (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico



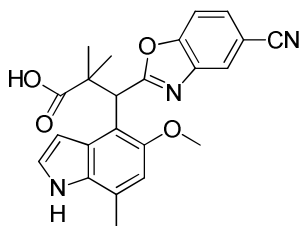
5 El (\pm)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)butanoato de metilo (Ejemplo **156-K**) (25 mg, 0.062 mmol) se disolvió en THF (0.371 mL), agua (0.124 mL) y MeOH (0.124 mL). Después se le agregó LiOH (13 mg, 0.304 mmol) y la reacción se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. En este punto, se le agregó NaOH (1 mL, 2.000 mmol), MeOH (1 mL) y THF (3 mL) y la reacción se agitó por 4 horas más. La reacción se concentró después y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se ajustó a pH =1 y se purificó directamente
10 usando RP-HPLC (HC-A) para aislar el compuesto del título. ^1H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.68 (q, $J=7.66$ Hz, 2 H) 7.22 (br. s., 1 H) 6.74 (s, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 3.55 (d, $J=15.16$ Hz, 1 H) 3.43 (s, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.99 - 2.15 (m, 3 H). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) $^+$ 389.1614, encontrado 389.1609.

Ejemplo 157. Acido (\pm)-5-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico



15 El 4-((5-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y 4-((6-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **145-A**) (510 mg, 0.93 mmol) en THF (10 mL) se agitaron a -78 °C y después se agregó LDA (2.0M en heptano/THF/etilbenceno, 0.47 mL, 0.93 mmol), y la reacción se agitó por 10 minutos. En este
20 punto, se le agregó 4-iodobutanoato de metilo (0.5 mL, 3.7 mmol) y el baño de hielo seco se retiró; la reacción se agitó por 2.5 horas a t.a. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se vació en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se absorbió sobre sílice para purificar mediante FCC (0-20% EtOAc:hexano). El residuo resultante se desprotegió del grupo SEM y Boc usando las condiciones mostradas en el Ejemplo **142-C**. El residuo resultante (170 mg, 0.408 mmol) se disolvió en
25 MeOH (5 mL) y se le agregó carbonato de potasio (180 mg, 1.3 mmol), y la reacción se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla después se vació en agua (50 mL) y el pH se ajustó a ~1 con HCl 3 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó por FCC de fase inversa (0-50%) ACN:agua, para obtener el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.04 - 12.24 (m, 1 H) 11.86 - 12.03 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 7.93 - 8.22 (m, 1 H) 7.63 - 7.83 (m, 1 H) 7.36 - 7.52 (m, 1 H) 7.12 (t, $J=2.81$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 4.87 (dd, $J=9.41, 5.62$ Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 2.52 - 2.59 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.03 - 2.30 (m, 3 H) 1.48 - 1.64 (m, 1 H) 1.30 - 1.46 (m, 1 H). HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) $^+$ 403.1770, encontrado 403.1758.
30

Ejemplo 158. Acido (\pm)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico



Una solución de (\pm)-4-((5-cianobenzoxazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo **125-A**) (133 mg, 0.31 mmol) en DCM (10 mL) se trató con TiCl_4 (1M en DCM, 1 mL, 1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 15 min, seguido por la adición de ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0.36 g, 2 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción después se vació en NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proveer un residuo. El residuo resultante se suspendió en agua (5 mL) y se trató con una resina de intercambio de iones Dowex (200% p/p) (se lavó con agua dos veces). La reacción se agitó a 120 °C durante la noche en un tubo sellado. La reacción se enfrió, se filtró y se sometió directamente a purificación por FCC 1-5% (MeOH:DCM), para obtener el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.05 (br. s., 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 1 H) 7.23 (t, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.31 - 6.51 (m, 1 H) 4.19 (s, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 0.93 (s, 3 H). HMRS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 404.1602, encontrado 404.1595.

Los compuestos de la invención son activos sobre la inhibición del factor B. Los datos de la tabla 1 se recopilaron usando el ensayo del Ejemplo biológico 1.

Tabla 1

Número de ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Número de ejemplo	CI ₅₀ (nM)
3-B a) 2º compuesto	2700	17-B b) (+)	6860
3-B b) (+)	820	17-B b) (-)	1330
3-B b) (-)	250	18-D (+)	1240
4	570	18-D (-)	150
5-E b) (+)	420	20-C	60
5-E b) (-)	40	20-D	80
6-B b) (+)	140	20-E	670
6-B b) (-)	110	20-F	5570
7	4240	20-G	120
8-B b) (+)	10	20-H	4370
8-B b) (-)	900	21-B	3140
10-C	1360	22	1140
11-C b) (t _r = 3 min)	90	23	2650
11-C b) (t _r = 4.2 min)	1020	24-B b) (+)	370

ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
12-B b) (t _r = 3.5 min)	13750
12-B b) (t _r = 6.1 min)	600
13-E b) (+)	250
13-E b) (-)	1410
14-D b) (+)	8410
14-D b) (-)	270
15-D b) (+)	32680
15-D b) (-)	680
16-B b) (+)	4740
16-B b) (-)	180
26-D b) (+)	360
26-E b) (-)	170
26-E b) (+)	170
26-F b) (-)	380
26-F b) (+)	230
26-G b) (-)	4380
26-G b) (+)	4950
27-B b) (-)	3
27-B b) (+)	60
27-C	90
27-D	20
27-E b) (+)	90
27-E b) (-)	4
27-F b) (-)	9
28-C b) (+)	53900
28-C b) (-)	140

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
24-B b) (-)	90
24-C b) (+)	6050
24-C b) (-)	600
24-D b) (-)	490
24-D b) (+)	1980
24-E	1110
25-B	810
26-C b) (-)	80
26-C b) (+)	50
26-D b) (-)	440
33-C b) (t _r = 3 min)	490
33-C b) (t _r = 5.1 min)	5380
33-D	310
34-B b) (-)	10
34-B b) (+)	50
35-B a)	70
35-C (-)	40
35-C (+)	4870
36-E b) (-)	40
36-E b) (+)	50
37	30
38-B b) (+)	140
38-B b) (-)	8
38-C	490
39-C b) (t _r = 24.1 min)	8
39-C b) (t _r = 30.6 min)	190

ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
29-A	2030
29-B	2570
30-B b) (+)	220
30-B b) (-)	160
31-C	430
32-B	1410
33-B b) (-)	50
33-B b) (+)	430
58-C	200
59-C	1760
60-B	5780
61	6620
62-B	7610
63-A	160
63-B	260
63-C	90
63-D	1100
63-E	320
63-F	>100000
63-G	5550
63-H	1190
63-I	72590
63-J	83200
64-C b) (+)	340
64-C b) (-)	60
65-D b) (+)	6200

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
40	50
41-B b) (-)	9
41-B b) (+)	190
42-D b) (-)	5
42-D b) (+)	130
43-C	1180
44-C	870
45	1040
67-C b) (+)	8770
67-C b) (-)	6750
67-D b) (+)	3220
67-D b) (-)	60
67-E b) (+)	2080
67-E b) (-)	1180
67-F	2000
67-G b) (+)	2980
67-G b) (-)	570
67-H	1930
68-B	200
69	3630
70-D b) (+)	950
70-D b) (-)	480
71 b) (+)	4550
71 b) (-)	4590
73	1270
74	1870

ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
65-D b) (-)	270
66-D b) (-)	5110
66-D b) (+)	30440
67-A b) (+)	1160
67-A b) (-)	160
67-B	260
79-B a) 2º Compuesto	150
79-B b) (-)	260
79-B b) (+)	1070
79-C b) (+)	8
79-C b) (-)	6
79-D b) (+)	2240
79-D b) (-)	310
79-E b) (-)	350
79-E b) (+)	1120
79-F b) (t _r = 2.2 min)	60
79-F b) (t _r = 3.8 min)	270
79-G	190
79-H a)	110
79-I	660
80-C b) (-)	10
80-C b) (+)	380
80-D b) (-)	70
80-D b) (+)	4330
80-E b) (-)	10
80-E b) (+)	180

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
75-D	470
76-B b) (+)	290
76-B b) (-)	190
77-C b) (-)	20
77-C b) (+)	40
78	640
84-B b) (-)	50
84-B b) (+)	710
84-C b) (-)	10
84-C b) (+)	150
84-D b) (-)	8
84-D b) (+)	460
84-E b) (-)	260
84-E b) (+)	1200
85	220
86	270
87	380
88	57950
89-D	2320
90	110
91	420
92-B	9750
93-F b) (t _r = 7.2 min)	33810
93-F b) (t _r = 10.2 min)	950
94 b) (t _r = 4.5 min)	400
94 b) (t _r = 6.3 min)	1590

ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
80-F b) (-)	20
80-F b) (+)	690
82	71940
83-B	1440
97 b) (t _r = 10.5 min)	3810
97 b) (t _r = 19.4 min)	70
98-B	560
99-B	750
100	1120
101-E b) (+)	80
101-E b) (-)	50
102-C b) (+)	50
102-C b) (-)	10
102-D b) (-)	8
102-D b) (+)	6
102-E a)	60
103-E	50
104-B	260
105-B b) (-)	20
105-B b) (+)	90
106 b) (+)	150
106 b) (-)	8
95-B b) (+)	2140
95-B b) (-)	480
107-B b) (+)	140
107-B b) (-)	3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
81-D	2930
81-E	1640
96-C b) (+)	2210
96-C b) (-)	70
107-D b) (+)	50
107-D b) (-)	8
107-E b) (+)	240
107-E b) (-)	3
108-E	80
109-B	30
110-K	3330
111-E	22900
112-E	4150
113-F	9600
114-C	70
115	30
116-F	190
117-F	70
118-C b) (t _r = 4.6 min)	30
118-C b) (t _r = 7.9 min)	1750
119 b) (t _r = 1.54 min)	130
119 b) (t _r = 2.35 min)	12630
120 b) (t _r = 2.25 min)	120
120 b) (t _r = 3.20 min)	29030
121-D	480
122-C	5

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
107-C b) (+)	400
107-C b) (-)	30
124 b) (+)	490
125-B b) (+)	180
125-B b) (-)	3
126-C a)	8
127-B a)	330
128-B b) (-)	3
128-B b) (+)	1990
129-B	7860
130-B	20
131-B b) (+)	140
131-B b) (-)	52
132-B	70
133-B	100
134	90
135-C	20
136	20

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
123	920
124 b) (-)	11

Los datos de la tabla 2 se recopilaron usando el ensayo del ejemplo biológico 2.7.

Tabla 2

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
35-D	24
35-G	770
35-L	240
36-F	12

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
137-M b) (t _r = 2.9 min)	370
137-N b) (-)	6
137-N b) (+)	40
137-O	3160

ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
38-D b) (-)	780
38-D b) (+)	2060
109-C	65
137-A b) (+)	120
137-A b) (-)	20
137-B b) (t _r = 2.7 min)	20
137-B b) (t _r = 4.6 min)	3210
137-C	62
137-D	170
137-E	270
137-F b) (t _r = 3.3 min)	170
137-F b) (t _r = 4.9 min)	10
137-G	29
137-H	31
137-I b) (-)	10
137-I b) (+)	110
137-J b) (-)	10
137-J b) (+)	1300
137-K b) (+)	820
137-K b) (-)	200
137-L b) (+)	720
137-L b) (-)	270
27-B b) (-)	4
36-E b) (-)	30
147-E	160
147-F	100

Número de ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
137-P	980
137-Q	1350
137-R	790
137-S	110
137-T	50
137-U	35
137-V	23
137-W	5220
137-X	190
137-Y	820
137-Z	520
138	1220
139-C	120
140-B	340
141	150
142-D	790
143	7200
144-D	7950
145-D	41
145-E	250
146-C	59
147-D	790

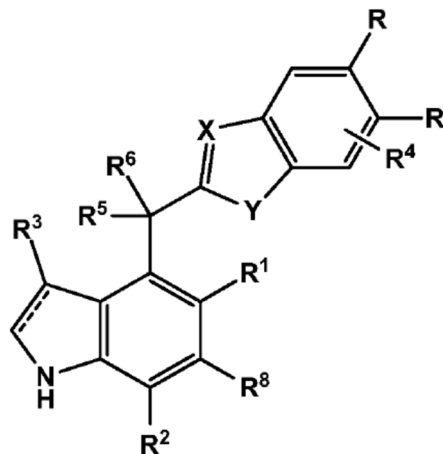
ES 2 630 079 T3

Número de ejemplo	CI ₅₀ (nM)
148-D	340
148-E	420
149-C	160
149-D	120
150-C	1020
151-C	92
152	67
153	1110
154	21100
155-M	20
156-K	130
157	39
158	20980
41-B b) (-)	10

Número de ejemplo	CI ₅₀ (nM)
-------------------	-----------------------

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, o una sal o tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

en donde:



5 es un enlace sencillo o doble;

X es N o CH;

Y es N(H), O, o S;

una ocurrencia de R es ciano y la otra ocurrencia de R es hidrógeno o R⁴;

10 R¹ es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, amino-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, S(O)_p-alquilo de C₁-C₆, CH₂NHC(O)-alquilo de C₁-C₄ u OCH₂C(O)R⁷,

p es 0, 1, o 2;

R² es alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆ o halógeno;

15 R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, CH₂C(O)R⁷, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, o S, en donde el fenilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄, y en donde el alquilo y haloalquilo están sustituidos opcionalmente con 0 o 1 hidroxilo;

R⁴ es 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia de halógeno y alquilo de C₁-C₆;

20 R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de N, O, o S;

o R³ y R⁵ tomados en combinación forman un grupo divalente -CH₂-CH₂- o -CH₂-N(H)-;

25 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino, amino-alquil(C₁-C₆)-amino, [CR^{A2}]_nR⁷, [CR^{A2}]_nC(O)R⁷, O[CR^{A2}]_nR⁷, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHS(O₂)-alquilo de C₁-C₆, (CH₂)_nR⁹, O(CH₂)_nR⁹, C(O)R⁷, N(H)[CR^{A2}]_nR⁷, O[CR^{A2}]_nC(O)R⁷, N(H)[CR^{A2}]_nC(O)R⁷ o tetrazolilo;

o CR⁵R⁶, tomado en combinación, forma un grupo carbonilo divalente, un grupo =CH₂ divalente o ciclopropilo, cuyo ciclopropilo está sustituido opcionalmente con CO₂H o CH₂OH;

n es 1, 2, 3 o 4;

R^A se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₄;

5 R⁷ es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, amino o mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino;

R⁸ es hidrógeno o halógeno; y

R⁹ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, y sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o tautómero del mismo, en donde

10 R¹ es halógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, amino-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, S(O)_p-alquilo de C₁-C₆, CH₂NHC(O)-alquilo de C₁-C₄, u OCH₂C(O)R⁷;

15 R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, CH₂C(O)R⁷, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de N, O, o S, en donde el fenilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos alquilo de C₁-C₄, y en donde el alquilo y haloalquilo están sustituidos opcionalmente con 0 o 1 hidroxilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de N, O, o S;

20 o R³ y R⁵ tomados en combinación forman un grupo divalente CH₂-CH₂;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino, amino-alquil(C₁-C₆)-amino, CH₂R⁷, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHS(O₂)-alquilo de C₁-C₆, C(O)NH₂, CO₂H, OCR^A₂C(O)R⁷ o N(H)CR^A₂C(O)R⁷;

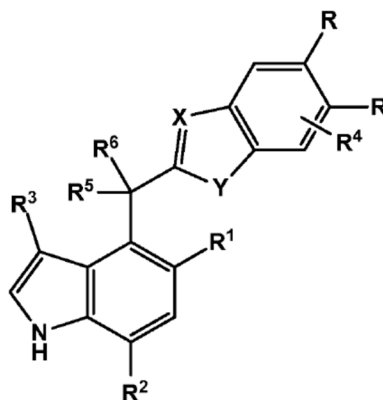
o CR⁵R⁶, tomado en combinación, forma un grupo carbonilo divalente o un grupo =CH₂ divalente;

25 R^A se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo de C₁-C₄; y

R⁷ es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, amino o mono- y di-alquil(C₁-C₄)-amino.

R⁸ es hidrógeno.

3.- El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal o tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (Ia):



(Ia).

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal o tautómero del mismo, en donde R⁴ está ausente.
5. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 4, o sal o tautómero del mismo, en donde R³ es hidrógeno, cloro o fenilo.
- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o tautómero del mismo, en donde R² es metilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o tautómero del mismo, en donde R¹ es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, ciclopropilo, bromo o difluorometoxi.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o tautómero del mismo, en donde R⁵ es metilo o trifluorometilo;
- R⁶ es hidroxilo, metoxi, amino, metilamino o CH₂R⁷; y
- R⁷ es hidroxilo, amino, N(H)CH₃ o N(CH₃)₂.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o tautómero del mismo, en donde X es N; e Y es N(H).
- 15 10.- El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o tautómero del mismo, en donde R⁸ es hidrógeno.
11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o tautómero del mismo, en el que una ocurrencia de R es ciano y la otra ocurrencia de R es hidrógeno;
- R¹ es metilo, hidroxilo o metoxi;
- R² es metilo;
- 20 R³ es hidrógeno, cloro o fenilo;
- R⁴ está ausente;
- R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo;
- R⁶ es amino, CO₂H, (CH₂)_nC(O)R⁷ o (CH₂)_n-tetrazolilo;
- n es 1, 2, o 3;
- 25 X es N, e Y es NH u O.
12. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o tautómero del mismo, cuyo compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (±)-2-(((2-aminoetil)amino)(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- (+)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (-)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 35 (+) y (-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+) o (-)-2-(1-(3-cloro-5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-idroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(idrossi(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-(1-idrossi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-idrossi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-amino-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idrossi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idrossi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5- carbonitrilo;
- 15 (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol- 5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(amino(7-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(2H3)metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(2-metoxietoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-6-carbonitrilo;
- 2-((7-fluoro-5-metoxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-cloro-5-(2H3)metoxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo; y
- (±)-2-((5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo.
- 30 (+)-2-(idrossi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(idrossi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-((5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (±)-2-((7-cloro-5-(2H3)metoxi-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (+)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (+)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(ciclopropil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((2H3)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((2H3)metil(metoxi)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (-)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- (-)-2-((3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(3-Cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(3-cloro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (+)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(metoxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (±)-2-((4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acetamida;
- ácido (±)-2-((4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)acético;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (+)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de metilo;
- ácido (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- ácido (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (±)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(amino(5-isopropoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((dimetilamino)(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(2-amino-1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5-etoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 2-((5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-(aminometil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- N*-((4-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-5-il)metil)acetamida;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 2-((5-vinil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-metoximetil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 6-cloro-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (-)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-(etoximetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-(isobutil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (+)-2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- ácido (±)-2-((5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metoxi)acético;
- (+)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 (-)-2-((5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(2-metoxietoxi)metil)benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-carbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(7-metil-5-propil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-hidroxipropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(ciclopropil(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)(fenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 5 (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-(5-(idrossimetil)-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (±)-4-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo-*N*,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxamida;
 (±)-2-(1-idroxi-1-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 10 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 15 (-)-2-(1-(5-isobutil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 2-((3-bromo-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 2-((3-cloro-5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (±)-2-((3-cloro-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(idrossi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)-1-idroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 20 (±)-2-(idrossi(3,5,7-trimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 2-((3-ciano-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-((3-ciano-5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)(metoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (±)-2-((5-etil-7-metil-3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(5-idrossi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 25 (-)-2-(5-idrossi-6,8-dimetil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(6-etil-5-idrossi-8-metil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(6-etil-5-idrossi-8-metil-1,3,4,5-tetraidrobenzo[*cd*]indol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (+)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(amino(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 30 (+)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
 (-)-2-(amino(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(amino(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metilamino)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-*N*-((5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)metanosulfonamida;
- 5 (±)-*N*-((5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)acetamida;
- (+)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-isopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-1-(dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 (+)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-1-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (-)-2-(1-amino-1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-(5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-etil-1-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)acético;
- 30 2-((7-cloro-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-etil-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

- 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((7-(hidroximetil)-5-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)vinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5 2-((5-etil-7-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5-etil-7-metil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-3-fenil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (-)-2-((5,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-((5,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 2-((5,7-dimetilindolin-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metilindolin-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 20 (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 25 (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acético;
- (±)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 30 (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-6-carbonitrilo;

- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de etilo;
- 5 (-)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)acetato de etilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2-fluoroacético;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 (+)-2-(6-metoxi-8-metil-5-(trifluorometil)-1,3,4,5-tetrahidropirrol[4,3,2-*de*]isoquinolin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-((2-aminoetil)amino)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(5-ciclopropil-1-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) acético;
- 15 (+)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(hidroxi(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-5-carbonitrilo;
- 20 (±)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]tiazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(amino(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-amino-1-(5-etil-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-amino-1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 25 (±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-(2H3)metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(2H3)-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(2,2,2-trifluoro-1-(2H3)-metoxi-1-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 (+)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;

- (+)-2-(1-(5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+) o (-)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(metilamino)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (-)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- (+)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]oxazol-5-carbonitrilo;
- 5 (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- (±)-2-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*]tiazol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*e*]tiazol-6-carbonitrilo;
- 10 (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo;
- 15 (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-6-carbonitrilo;
- (±)-2-(1-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)benzofuran-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-3-(1-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etoxi)-2,2-dimetilpropanoico;
- (±)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((2-hidroxi)etil)amino)-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 20 ácido (±)-2-((1-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)amino) acético;
- (+) o (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;
- ácido (±)-2-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- ácido (±)-2-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- (±)-2-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoato de etilo;
- 25 ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;
- (±)-2-(3-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- ácido (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;
- ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropanoico
- (±)-2-(3-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilpropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 ácido (-)-3-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;
- ácido (+)-3-(5-cianobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)propanoico;

ácido (+)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;

ácido (-)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;

ácido (±)-4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;

(±)-2-(4-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-3-metilbutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

5 (±)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-(1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-(2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo;

ácido (±)-4-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;

ácido (±)-3-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)butanoico;

10 ácido (±)-5-(5-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)pentanoico;

(±)-2-(1-(6-fluoro-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-1-metoxietil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

ácido (±)-3-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-3-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

y sales, estereoisómeros, racematos y tautómeros de los mismos.

15 13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-2-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-2-(1-amino-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

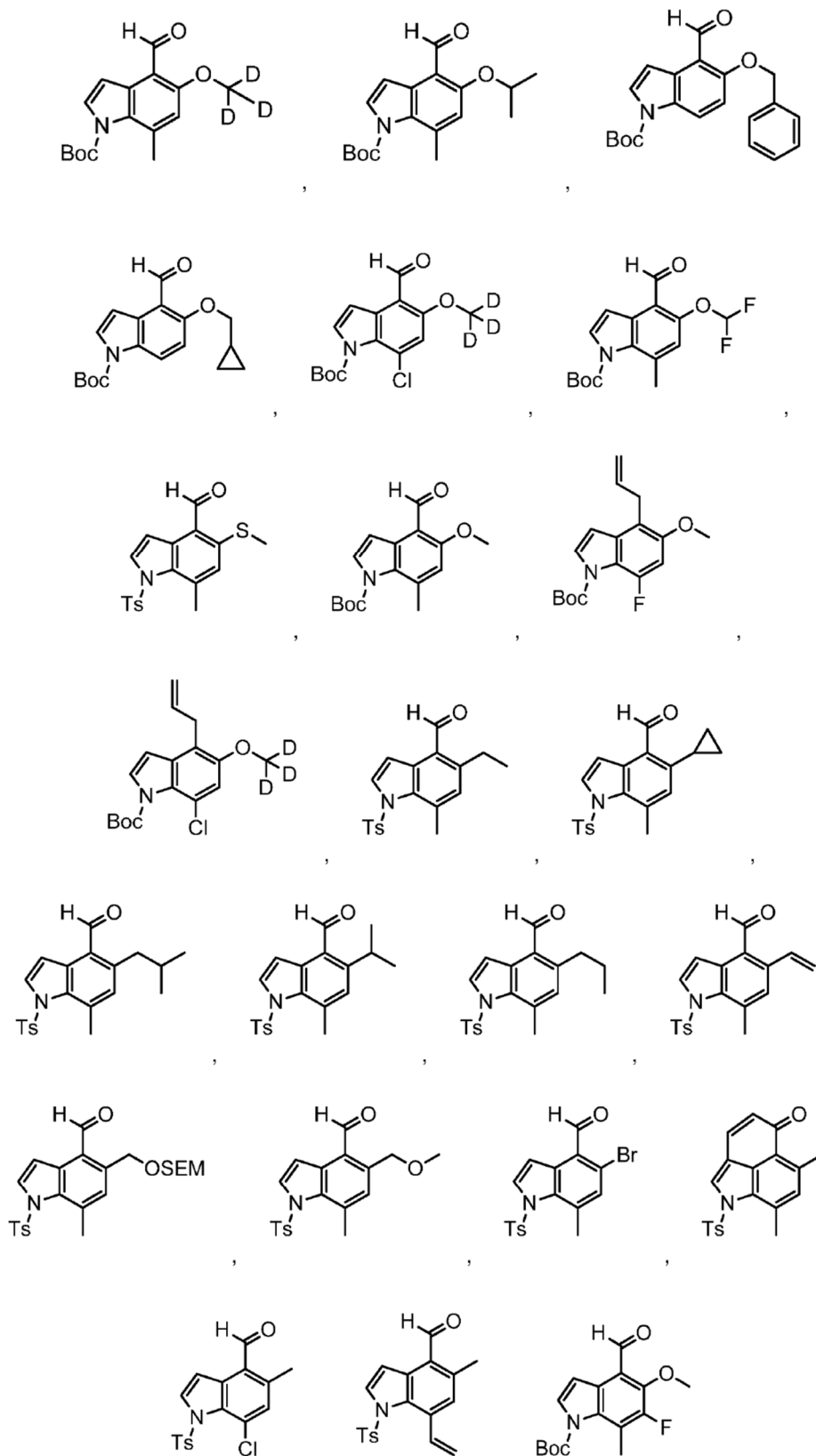
20 16. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un segundo agente terapéuticamente activo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para uso como un medicamento.

25 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigón, oftalmia simpática, penfigoide cicatrizal ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, apoplejía, síndrome de Guillain Barre, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones en la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de
30 reperusión postisquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome de postbombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis de SLE, nefritis proliferativa, fibrosis
35 hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades fibrogénicas causadas por el polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmune de
40 Pauci, inflamación asociada con el complejo inmune, síndrome de antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad.

19. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y sales de los mismos.