

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 309**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/IN2012/000841**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13128465**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12846788 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2800748**

54 Título: **Derivados de amigos cíclicos como inhibidores de la 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.12.2011 IN CH45272011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2017

73 Titular/es:

**CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD. (100.0%)
Prestige South End, No. 28/1-91, 3rd Floor, South
End Road, Opp. Surana College, Basavanagudi
Bengaluru, Karnataka 560004, IN**

72 Inventor/es:

**RAO, JAGANNATH MADANAHALLI
RANGANATH;
VENKATESHAM, UPPALA;
GEORGE, JENSON;
FERNAND, GEORGE;
DOPPALAPUDI, SIVANAGESWARA RAO;
MADHAVAN, G R;
ARUMUGAM, NAGARAJAN;
ANSARI, MOHAMMED;
MURUGAVEL, K;
PRADEEP, JIDUGU;
ALLAVUDDEEN, SULTHAN;
VIJAYARAMALINGAM, K;
PRASAD, HAMPELINGAIAH SHIVA;
RAJ, AUGUSTINE MICHAEL;
GNANAVEL, S;
KOTTAMALAI, RAMAMOORTHY;
BABU, NARESH M P S y**

ES 2 630 309 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 309**

72 Inventor/es:

**KENCHEGOWDA, BOMMEGOWDA
YADAGANAHALLI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 630 309 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

Derivados de anillos cíclicos como inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y usos de los mismos

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se relaciona a los derivados de amida bicíclica heterocíclica que tienen la capacidad para inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1) y los cuales son por lo tanto útiles en el tratamiento de ciertos trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición de esta enzima. Además la invención se relaciona a los compuestos, métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos de éstos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos. Se espera que los compuestos de la invención encontrarán aplicación en el tratamiento de condiciones tales como una diabetes mellitus tipo 2 no dependiente a la insulina (NIDDM), resistencia a la insulina, obesidad, alteración de la glucosa en ayunas, disminución de tolerancia a la glucosa, trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión y así como otros trastornos y condiciones.

ANTECEDENTES

15 Las glucocorticoides son hormonas del estrés con efectos regulatorios en los carbohidratos, proteínas y el metabolismo de los lípidos. El cortisol (o hidrocortisona en roedor) es el glucocorticoide humano más importante. 11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa o 11 beta-HSD1 (11β-HSD-1) es un miembro de la súper familia de la deshidrogenasa de cadena corta de enzimas las cuales se convierten en cortisona funcionalmente inerte para activar el cortisol localmente, de una manera pre receptora. Dado a que la enzima es abundantemente expresada en tejidos importantes metabólicos, tales como adiposas, músculo, e hígado, que se vuelven resistentes a la acción de la insulina en la Diabetes Tipo 2, la inhibición de 11β-HSD-1 ofrece la potencia para recuperar la acción reductora de glucosa de la insulina en estos tejidos sin impactar la HPA central. Otra importante 11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa, principalmente la Tipo 2 11-beta-HSD (11β-HSD-2), la cual se convierte el cortisol en cortisona, es una deshidrogenasa unidireccional principalmente localizada en el riñón y protege los receptores de mineral corticoide de una activación ilícita por la glucocorticoide.

25 Múltiples estudios indican que la 11β-HSD-1- la producción mediada de cortisol intracelular puede tener un papel patogénico en la obesidad, Diabetes Tipo 2 y sus comorbilidades

30 En los humanos, el tratamiento con un inhibidor no específico de carbonoxolona mejora la sensibilidad de la insulina en los voluntarios sanos delgados y la gente con diabetes tipo 2 (Walker B R et al (1995)). Así mismo, la actividad de la 11β-HSD-1 disminuyó en el hígado y aumentó en el tejido adiposo de los individuos obesos. De manera similar la 11β-HSD-1 mRNA se encontró que se incrementa en ambos tejidos adiposos visceral y subcutáneo de los pacientes obesos (Desbriere R et al (2006)) y se relacionó positivamente al IMC y la obesidad central en los jóvenes Indios de Pime, Caucásicos y Chinos (Lindsay RS et al (2003), Lee ZS et al (1999)). El tejido adiposo 11β-HSD-1 y las expresiones de genes Hexosa-6-Fosfato Deshidrogenasa también ha mostrado incrementar, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Uçkaya G et al (2008)). En el músculo esquelético la expresión 11β- HSD-1 se encontró que es positivamente asociado con la resistencia a la insulina (Whorwood CB et al (2002)). La expresión aumentada de 11β-HSD-1 también se vio en miotubos diabéticos (Abdallah BM et al (2005)).

40 Se han llevado a cabo diferentes estudios en modelos de roedores para confirmar el papel de 11β- HSD-1 en diabetes y obesidad. Por ejemplo, la sobre expresión de 11β-HSD-1 específicamente en el tejido adiposo que causa el desarrollo del síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, obesidad, dislipidemia e hipertensión) en ratones (Masuzaki H et al (2001)). Al contrario, cuando el gen 11β- HSD-1 fue noqueado, los ratones resultantes mostraron resistencia a la dieta que induce la obesidad y mejoró la desregulación de la glucosa y metabolismo del lípido adjuntos (Kotelevtsev Y et al (1997), Morton NM et al (2001), Morton NM et al (2004)). Además, el tratamiento del ratón modelo con inhibidores específicos de 11β-HSD-1 causaron una disminución en la glucosa saliente del hígado y sobretodo el incremento de la sensibilidad de la insulina (Alberts P et al (2003)).

45 Los resultados de los estudios preclínicos y clínicos tempranos sugieren que el tratamiento con un inhibidor selectivo y potente de 11β-HSD-1 será una terapia eficaz para la diabetes de tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

El papel de 11β-HSD-1 como un regulador importante del nivel glucocorticoide del hígado y por lo tanto de la producción de glucosa hepática está bien confirmada. La sensibilidad de la insulina hepática mejoró en los voluntarios sanos humanos tratados con el inhibidor 11β-HSD-1 no específico de carbenoxolano (Walker BR (1995)).

Muchos estudios in vitro e in vivo (modelo animal) mostraron que los niveles de mRNA y las actividades de dos enzimas clave (PEPCK y G6PC) en gluconeogénesis y glucogenólisis fueron reducidos mediante la reducción de la actividad de 11 β -HSD-1. La información de estos modelos también confirman que la inhibición de 11 β -HSD-1 no causará hipoglucemia, como se predijo desde los niveles basales de PEPCK y G6Pasa están reguladas independientemente de la glucocorticoides (Kotelevtsev Y (1997)).

En el páncreas, el cortisol muestra que inhibe la glucosa inducida por una secreción de insulina así como un aumento de estrés inducido por una apoptosis de beta. La inhibición de 11 β -HSD-1 por el carbenoxolona en las células aisladas beta pancreáticas de murino mejora la secreción de insulina que estimula la glucosa (Davani B et al (2000)). Recientemente, se mostró que la 11 β -HSD-1 dentro de las células alfa que regulan la secreción de glucagón y además puede actuar de una manera paracrina para limitar la secreción de insulina de las células beta (Swali A et al (2008)). Los niveles de 11 β -HSD-1 en islotes de los ratones ob/ob donde se mostraron ser positivamente regulados mediante la glucocorticoides y se disminuyeron por un inhibidor selectivo de 11 β -HSD-1 y un antagonista receptor de glucocorticoide. Los niveles incrementados de 11 β -HSD-1 se asociaron con GSIS dañado (Ortsäter H et al (2005)). En las ratas diabéticas Zucker el tratamiento de troglitazona mejoró las anormalidades metabólicas con un 40% de disminución en la expresión de 11 β -HSD-1 en los islotes (Duplomb L et al (2004)). La inhibición de cortisol puede llevar a un incremento en la transcripción del gen de la insulina y una normalización de la primera fase de la secreción de insulina (Shinozuka Y et al (2001)).

En el músculo esquelético humano la expresión de 11 β -HSD-1 está asociada positivamente con la resistencia a la insulina y a la expresión aumentada de 11 β -HSD-1 también se reportó en los miotubos diabéticos de tipo 2 (Abdallah BM et al (2005)). Recientemente la contribución de cortisol en la patología de los músculos se ha considerado para modular su acción. Muy recientemente se ha demostrado que la reducción objetiva o la inhibición farmacéutica de 11 β -HSD-1 en los músculos esqueléticos humanos primarios previene el efecto de la cortisona en el metabolismo de la glucosa y la oxidación de palmitato (Salehzadeh F et al (2009)). La sobre actividad del cortisol en los músculos lleva a la atrofia muscular, cambia el tipo de fibra y una pobre utilización de la glucosa debido a la resistencia de la insulina. El cortisol puede tener un papel directo en la reducción de la absorción de glucosa muscular.

La obesidad es un importante factor en el síndrome metabólico así como en la mayoría de los diabética tipo 2, y la grasa omental (visceral) parece ser de importancia central. La actividad de 11 β -HSD-1 se incrementa en ambos tejidos adiposos el visceral y subcutáneo de un individuo obeso (Lindsay R S et al (2003)). La actividad del cortisol en la adiposa es conocido para incrementar el programa adipogénico. La inhibición de la actividad de 11 β -HSD-1 en pre-adipocitos se ha demostrado que disminuye el índice de diferenciación en los adipocitos (Bader T et al (2002)). Esto se predice para que resulte en una expansión reducida (posiblemente disminución) del depósito de grasa omental, es decir, obesidad central reducida (Bujalska IJ et al (1997) y (2006)). Los niveles de cortisol intra adiposa han sido asociados con hipertrofia adiposa, independiente de la obesidad (Michailidou Z et al (2006)).

La cortisol en coordinación con señalización de adrenérgicos también es conocido también por incrementar la lipólisis la cual llevan a incrementar en la plasma libre de concentraciones de ácidos grasos las cuales en cambio, es la causa principal de muchos efectos nocivos de obesidad (Tomlinson JW et al (2007)).

La adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno para aumentar tanto la ingesta de alimentos y la expresión Y del neuropéptido hipotalámico. Esto apoya el papel de los glucocorticoides en la promoción de la ingesta de alimentos y sugiere que la inhibición de 11 β -HSD-1 en el cerebro podría aumentar la saciedad y, por lo tanto reducir la ingesta de alimentos (Woods, SC (1998)). La inhibición de la 11 β -HSD-1 por un inhibidor de molécula pequeña también disminuyó la ingesta de alimentos y el aumento de peso en la dieta que induce la obesidad en los ratones (Wang SJY et al (2006)).

Los efectos descritos anteriormente, por lo tanto sugieren que un inhibidor efectivo 11 β -HSD-1 que tienen actividad como un agente anti-obesidad.

El cortisol en exceso también puede desencadenar la formación de triglicéridos y la secreción de VLDL en el hígado, lo que puede contribuir a la hiperlipidemia y dislipidemia asociada. Se ha demostrado que los 11 β -HSD-1-/- ratones transgénicos han disminuido notablemente los niveles de triglicéridos en plasma e incrementado los niveles del colesterol HDL que indica un potencial fenotipo ateroprotector (Morton NM et al (2001)). En un modelo ratón obeso inducido por la dieta, un inhibidor no selectivo de 11 β -HSD-1 redujo el ácido graso libre de plasma, así como triacilglicerol (Wang SJ et al (2006)). La sobre expresión de 11 β -HSD-1 en el hígado con ácidos grasos libres de suero y triglicéridos del hígado con la regulación de genes lipogénicos hepáticos (Paterson JM et al (2004)). Se ha

ilustrado que la inhibición de 11 β -HSD-1 mejora la trigliceridemia mediante la reducción de la secreción hepática de VLDL-TG, con un cambio en el patrón de absorción de ácidos grasos derivados de TG hacia los tejidos oxidativos, en los que la acumulación de lípidos es impedido por el aumento de la oxidación de lípidos (Berthiaume M et al (2007)).

- 5 Un modelo de ratón aterosclerótico (APOE - / -), los cuales son susceptibles a ateroma cuando se alimenta de dieta alta en grasas, están protegidos contra el desarrollo de la aterosclerosis cuando se tratan con inhibidores 11 β -HSD-1 (Hermanowski-Vostaka A et al, (2005)).

Se espera que la inhibición de 11 β -HSD-1 en adipocitos maduros para atenuar la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) - un factor de riesgo cardiovascular independiente (Halleux CM et al (1999)).
 10 Además, existe una correlación clara entre la actividad glucocorticoide y un factor de riesgo cardiovascular que sugiere que una reducción de los efectos de glucocorticoides sería beneficiosa (Walker BR et al (1998), Fraser R et al (1999)).

La asociación entre la hipertensión y la resistencia a la insulina podría explicarse por el aumento de la actividad de cortisol. Datos recientes muestran que la intensidad de la vasoconstricción cutánea después de la aplicación tópica de glucocorticoides aumenta en pacientes con hipertensión esencial (Walker BR et al (1998)). La glucocorticoides ha demostrado aumentar la expresión del receptor de la angiotensina en células vasculares y potenciar así la vía de la renina angiotensina (Ullian ME et al (1996)), (Sato A. et al (1994)). El papel de cortisol en la NO señalización, por tanto, la vasoconstricción se ha demostrado recientemente (Liu Y et al (2009)). Estos hallazgos hacen el 11 β -HSD-1 un objetivo potencial para el control de la hipertensión y la mejora del flujo sanguíneo en los tejidos objetivos.

15 En la última década, la preocupación sobre la osteoporosis inducida por glucocorticoides se ha incrementado con el uso generalizado de los glucocorticoides exógenos (GC). La osteoporosis inducida por GC es el efecto secundario grave y más común para pacientes que reciben GC. La pérdida de densidad mineral ósea (BMD) es mayor en los primeros meses de uso del GC. Las células formadoras de hueso maduras (osteoblastos) se considera que son el sitio principal de acción de GC en el esqueleto. Toda la diferenciación de células madre mesenquimales hacia el linaje de osteoblastos que se ha demostrado son sensibles a GC, así como a la síntesis de colágeno (Kim CH et al (1999)). Los efectos de la GC en este proceso son diferentes según la etapa de diferenciación de los precursores de células óseas. La presencia de señalización GC intacta es esencial para el normal desarrollo de los huesos y la fisiología, como frente a los efectos perjudiciales de la exposición de alta dosis (Pierotti S et al (2008), Cooper MS et al (2000)). Otros datos sugieren un papel de 11 β -HSD-1 en proporcionar niveles suficientemente altos de glucocorticoides activos en los osteoclastos, y por lo tanto en el aumento de la resorción ósea (Cooper MS et al (2000)). El efecto negativo sobre la formación de nódulos de hueso podría ser bloqueada por el no inhibidor específico de carbenoxolona lo que sugiere un papel importante de 11 β -HSD-1 en el efecto glucocorticoide (Fuelles C G et al (1998)).

El estrés y los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain DJ et al (1998)). La enzima 11 β -HSD-1 controla el nivel de acción de glucocorticoides en el cerebro también conocido por contribuir a la neurotoxicidad (Rajan V et al (1996)). Se ha sugerido también que la inhibición de 11 β -HSD-1 en el cerebro, podría resultar en la reducción de la ansiedad (Tronche F et al (1999)). Por lo tanto, en conjunto, la hipótesis es que la inhibición de 11 β -HSD-1 en el cerebro humano podría evitar la reactivación de la cortisona en cortisol y proteger contra los efectos deletéreos mediados por la glucocorticoides en la supervivencia neuronal y otros aspectos de la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, la depresión, y el aumento del apetito.

Los datos recientes sugieren que los niveles de los receptores objetivo de glucocorticoides y las enzimas 11 β -HSD-1 determinan la susceptibilidad al glaucoma (Stokes, J. y col. (2000)). La ingestión de carbenoxolona, un inhibidor no específico de 11 β -HSD-1, ha demostrado reducir la presión intraocular en un 20% en sujetos normales. Existen evidencias de que la isoenzima 11 β -HSD-1 pueden modular el transporte de sodio regulado por esteroide a través de la NPE, por lo tanto influye en la presión intraocular (PIO). El 11 β -HSD-1 se sugiere que tiene un papel en la producción acuosa, más que de drenaje, pero actualmente se desconoce si esto es por la interferencia con la activación del glucocorticoide o el receptor mineralocorticoide, o ambos (Rauz S et al (2001; 2003)).

La multitud de la acción glucocorticoide se ejemplifica en pacientes con aumento prolongado en los glucocorticoides en plasma, por lo que denomina "síndrome de Cushing". Estos pacientes han prolongado el incremento en plasma glucocorticoides y exhibieron una intolerancia disminuida a la glucosa, diabetes tipo 2, la obesidad central, y la osteoporosis. Estos pacientes también han disminuido problemas de cicatrización y piel frágil. La administración de

un agonista receptor de glucocorticoides (RU38486) en pacientes con síndrome de Cushing invierte las características del síndrome metabólico (Neiman LK et al (1985)).

5 Los glucocorticoides han demostrado que aumentan el riesgo de infección y retraso de la cicatrización de las heridas abiertas. Los pacientes tratados con glucocorticoides tienen 2-5 veces más riesgo de complicaciones cuando se someten a la cirugía. Los glucocorticoides influyen en la cicatrización de heridas por interferir con la producción o acción de las citoquinas y factores de crecimiento como IGF, TGF-beta, EGF, KGF y de PDGF (HD Beer et al (2000)). TGF-beta invierte el déficit de cicatrización de heridas inducido por glucocorticoides en ratas mediante la regulación de PDGF en los macrófagos (Pierce GF et al (1989)). También se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyen la síntesis de colágeno en la piel de rata y de ratón in vivo y en rata y fibroblastos humanos (Oishi Y et al, 2002).

10 Los glucocorticoides también han estado implicados en condiciones tan diversas como Síndrome de Ovarios poliquísticos, infertilidad, disfunción de la memoria, trastornos del sueño, miopatía (Endocrinology 2011 Jan; 152 (1):93-102. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21106871) y la distrofia muscular. Como tal la capacidad de dirigir las enzimas que tienen un impacto en los niveles de glucocorticoides para proporcionar promesa para el tratamiento de estas enfermedades.

15 Con base en la literatura de patentes y los comunicados de prensa de la compañía, hay muchos compuestos probados para la inhibición de 11 β -HSD-1 en las diferentes etapas del proyecto de descubrimiento de fármacos.

20 La INCB13739 de Incyte Corporation ha continuado más lejos a la fase IIb etapa de ensayo clínico. Los resultados del ensayo de fase IIa del ensayo para la diabetes tipo 2 (28-días, controlado con placebos, estudios de clamp hiperinsulinémicos de dos pasos) mostraron que era seguro y bien tolerado sin efectos secundarios graves y la hipoglucemia.

25 Aunque esta molécula mejora significativamente la sensibilidad a la insulina hepática no hubo una mejora apreciable en los niveles de glucosa en plasma. La molécula parecía tener efectos positivos sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo la reducción de LDL, colesterol y triglicéridos totales así como más incrementos modestos en HDL. La INCB13739 se está estudiando actualmente en ensayos de fase IIb en un rango de dosis en pacientes con DT2 cuyos niveles de glucosa no están controlados por la monoterapia con metformina.

30 En la etapa pre-clínica, el inhibidor guía INCB13739 de Incyte se probó en monos rhesus y ha demostrado inhibir la adiposa 11 β -HSD-1 (INCB13739, un inhibidor selectivo de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 β HSD1) mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el colesterol en plasma de más de 28 días en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

35 Por tanto, la evidencia sugiere fuertemente que los compuestos que son inhibidores de la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa serían útiles en el tratamiento de una serie de condiciones clínicas asociadas con la expresión de esta enzima. Además sería deseable si los inhibidores fueron inhibidores selectivos para no interferir con el funcionamiento de enzimas relacionadas estrechamente, tales como 11 β -HSD-2 que se conoce como que proporcionan un efecto protector en el cuerpo.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

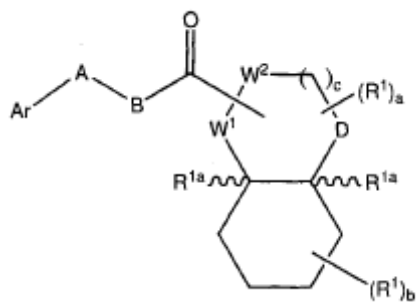
El objetivo principal de la invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa. Se esperaría que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de las condiciones relacionadas como se discutió anteriormente.

40 Un objeto adicional es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto que es un inhibidor de la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Un objeto adicional es proporcionar un método de prevención o tratamiento de una condición asociada con la actividad de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa en un mamífero.

DECLARACION DE LA INVENCION

45 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

5
10
15
20
cada R^1 y R^{1a} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heteroalquil, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquenil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquenil, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquilinoxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} ariloxi, opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroariloxi, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquiloamino, SR^2 , SO_3H , $SO_2NR^2R^3$, SO_2R^2 , $SONR^2R^3$, SOR^2 , COR^2 , $COOH$, $COOR^2$, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 , NR^2COOR^3 , $NR^2SO_2R^3$, $NR^2CONR^2R^3$, NR^2R^3 , y acil, o cualquiera de los dos R^1 en átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos para formar una fracción cíclica, o cualquiera de los dos R^1 en el mismo carbón cuando se ponen juntos pueden formar un grupo de fórmula $=O$ o $=NR^5$, y los dos R^{1a} pueden estar unidos para formar un enlace doble;

Ar es una opcionalmente sustituida por grupo C_1 - C_{18} heteroarilo;

A es seleccionado del grupo que consiste en S, SO, SO_2 , O, y $-CR^aR^b$;

25 B es un grupo de fórmula $-(CR^cR^d)_n$;

30 en donde cada R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo; SR^2 , SO_3H , $SO_2NR^2R^3$, SO_2R^2 , $SONR^2R^3$, SOR^2 , COR^2 , $COOH$, $COOR^2$, $CONR^2R^3$, NR^2COR^3 , NR^2COOR^3 , $NR^2SO_2R^3$, $NR^2CONR^2R^3$, NR^2R^3 , y acil,

o cualquiera de los dos R^a , R^b , R^c y R^d en el mismo átomo de carbono cuando se juntan pueden formar un grupo cicloalquilo o un sustituyente de la fórmula:



35 en donde cada R^2 y R^3 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, y opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo;

ES 2 630 309 T3

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NR⁵;

R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en H, OR⁶, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo,

5 opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alqueno, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquino, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalqueno, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heterocicloalqueno, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, y opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo,

10 R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, y opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo,

o dos o más R^a, R^b, R^c y R^d pueden juntarse para formar un enlace múltiple entre átomos de carbono tales como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que conecta los átomos de carbono a los cuales están unidos;

W¹ y W² están seleccionados de tal forma que uno es N y el otro es (CR¹)₂,

El enlace del carbono carbonil se une a cualquiera de W¹ o W² es N;

15 D es O o (CR¹)₂;

n es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, y 4;

a es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, y 2;

b es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8,

c es un entero seleccionado de 0, 1, y 2;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o profármaco de los mismos.

Como con cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente los cuales poseen una utilidad particular, ciertas modalidades de las variables de los compuestos de la Fórmula (I), son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

25 En algunas modalidades A es S. En algunas modalidades A es SO. En algunas modalidades A es SO₂. En algunas modalidades A es O. En algunas modalidades A es CR^aR^b.

30 En algunas modalidades R^a y R^b son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, y OCF₃. En algunas modalidades R^a es H. En algunas modalidades R^b es H. En algunas modalidades R^a y R^b son diferentes de tal manera que el carbono es un carbono quiral. En algunas modalidades uno de R^a y R^b es H y el otro es un alquilo opcionalmente sustituido

B es un grupo de fórmula -CR^cR^d)_n-. En algunas modalidades n es 0. En algunas modalidades n es 1. En algunas modalidades n es 2.

35 En algunas modalidades R^c y R^d son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, y OCF₃. En algunas modalidades ambos R^c y R^d son H de tal forma que B es CH₂.

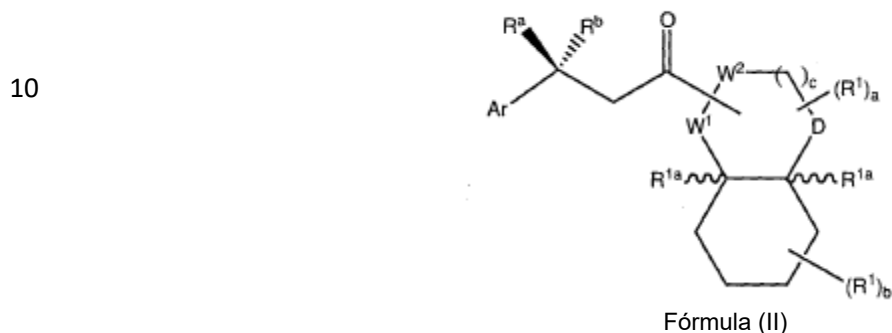
En algunas modalidades dos o más R^a, R^b, R^c y R^d pueden juntarse para formar un enlace múltiple entre los átomos de carbono adyacente tal como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que conecta los átomos de carbono a los cuales son unidos.

40 En algunas modalidades dos de R^a, R^b, R^c y R^d en átomos de carbono adyacentes son unidos para formar un doble enlace. En algunas modalidades cuatro de R^a, R^b, R^c y R^d en átomos de carbono adyacentes son unidos para formar un triple enlace.

En algunas modalidades uno de R^a y R^b y uno o R^c y R^d cuando se juntan con los átomos de carbono a los cuales son unidos, forman una fracción cíclica. Los ejemplos de fracciones cíclicas que se pueden formar incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 En algunas modalidades $n = 2$ y uno de R^a y R^b y uno o R^c y R^d en el átomo de carbono dos carbonos se eliminan (en el carbono beta) cuando se juntan con los átomos de carbono a los cuales son unidos y el átomo de carbón alfa forma una fracción cíclica. Los ejemplos de las fracciones cíclicas que se pueden formar incluye ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

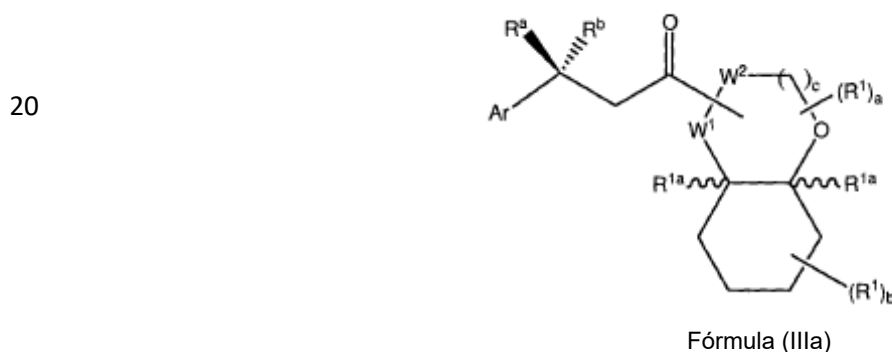
En algunas modalidades A es CR^aR^b y B es CH_2 , esto proporciona compuestos de fórmula (II):



15 en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , D, a, b y c son como se definen anteriormente.

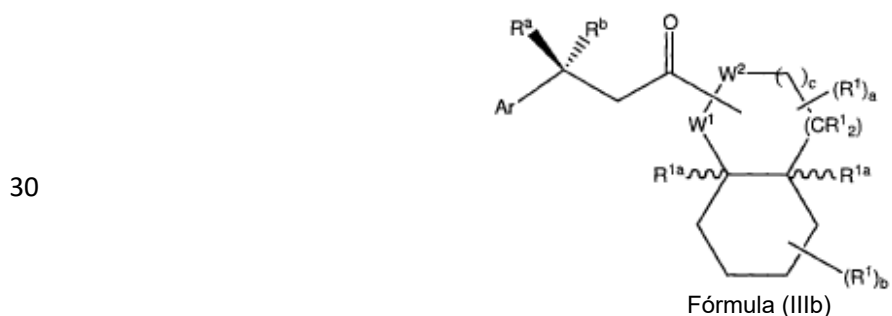
En algunas modalidades D es O. En algunas modalidades D es (CR^1_2) .

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 y D es O, esto proporciona compuestos de fórmula (IIIa):



25 en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a, b y c son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 y D es (CR^1_2) , esto proporciona compuestos de fórmula (IIIb):

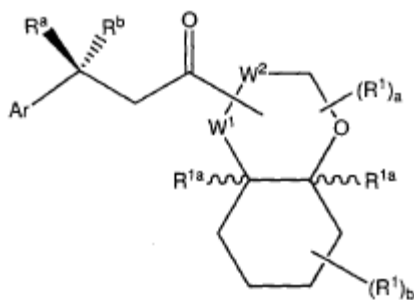


en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a, b y c son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades c es 0 y el anillo que contiene W^1 y W^2 es un anillo de 5 miembros. En algunas modalidades c es 1 y el anillo que contiene W^1 y W^2 es un anillo de 6 miembros. En algunas modalidades c es 2 y el anillo que contiene W^1 y W^2 es un anillo de 7 miembros.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es O y c es 1, esto proporciona compuestos de fórmula (IVa):

5



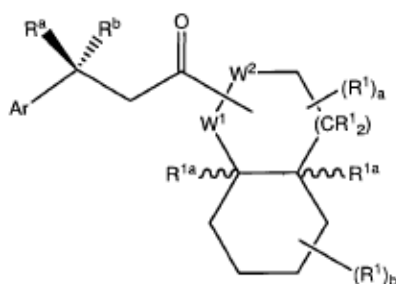
10

Fórmula (IVa)

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar , W^1 , W^2 , a , y b son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) y c es 1, esto proporciona compuestos de fórmula (IVb):

15



20

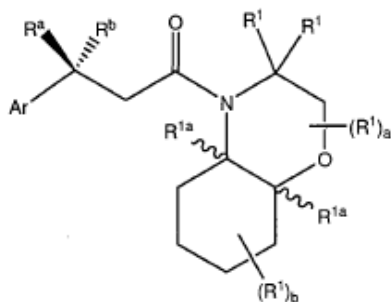
Fórmula (IVb)

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar , W^1 , W^2 , a y b son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades W^1 es N y W^2 es (CR^1_2) . En algunas modalidades W^1 es (CR^1_2) , y W^2 es N .

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es O , c es 1, W^1 es N y W^2 es (CR^1_2) . Esto proporciona compuestos de fórmula (Va):

25



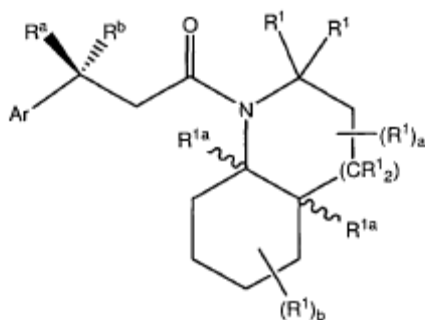
30

Fórmula (Va)

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar , a , y b son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N y W^2 es (CR^1_2) , esto proporciona compuestos de fórmula (Vb).

5

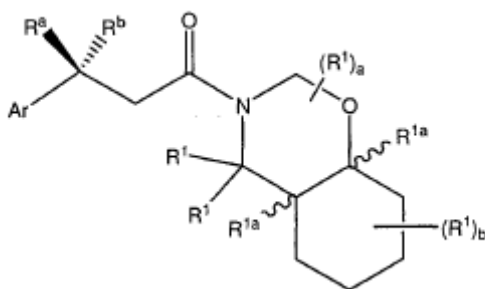


Fórmula (Vb)

10 en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a y b son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es O, c es 1, W^1 es (CR^1_2) , y W^2 es N esto proporciona compuestos de fórmula (Vc):

15

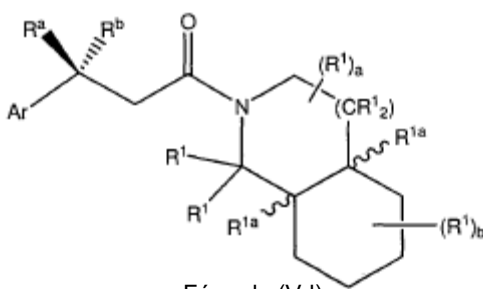


Fórmula (Vc)

20 en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a, y b son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N y W^2 es (CR^1_2) , esto proporciona compuestos de fórmula (Vd).

25



Fórmula (Vd)

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a y b son como se definen anteriormente.

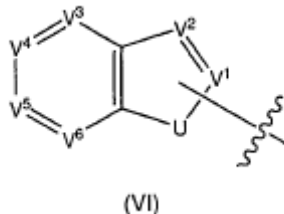
30 El grupo Ar pueden ser opcionalmente sustituidos con fracción de C_1 - C_{18} heteroarilo. Grupos de heteroarilo adecuados incluye tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazole, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazola, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazola, isooxazola, furazano, fenoxazina, piridil, quinolil, isoquinolil, indolil, y tienil. En cada caso donde hay la posibilidad de múltiples sitios de

35

sustitución en el anillo heteroarilo todos los puntos de unión posible están contemplados. Simplemente a modo de ejemplo si el heteroarilo es una fracción piridil puede ser un 2-piridil, a 3- piridil o a 4 piridil.

En algunas modalidades Ar es un grupo de fórmula VI:

5



en donde cada V¹, V², V³, V⁴, V⁵ y V⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en N y CR⁷;

U es seleccionado del grupo que consiste en NR⁸, O, S y CR⁸₂,

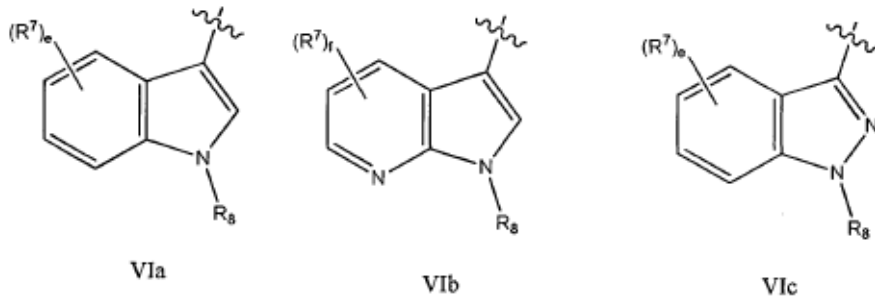
- 10 en donde cada R⁷ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en cada R³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alqueno, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquino, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalqueno, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalqueno, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquenoiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquinoiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquenoiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heterocicloalquenoiloxi, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈ariloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heteroariloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquiloamino, SR⁹, SO₃H, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R⁹, SONR⁹R¹⁰, SOR⁹, COR⁹, COOH, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, NR⁹COOR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, y acil;

- 25 en donde R⁸ es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alqueno, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquino, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo, SO₃H, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R⁹, SONR⁹R¹⁰, SOR⁹, COR⁹, COOH, COOR⁹, y CONR⁹R¹⁰;

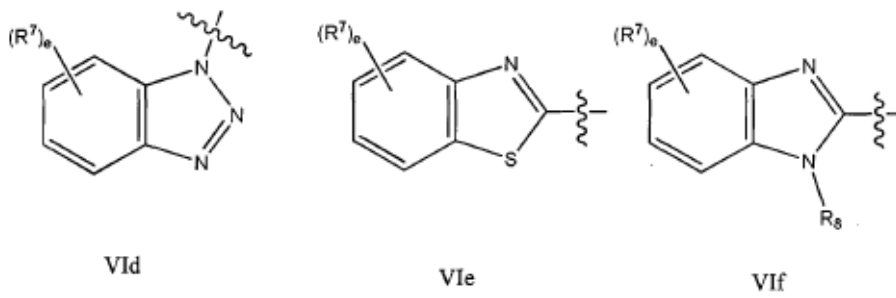
- 30 en donde cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, y opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo.

En algunas modalidades Ar es seleccionado del grupo que consiste de:

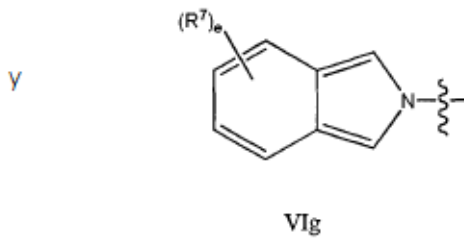
5



10



15



en donde R^7 es como se definen anteriormente;

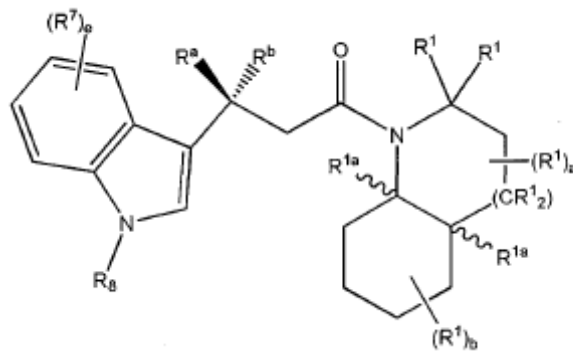
20

e es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

f es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, y 3.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^1_2) y Ar es un grupo de fórmula VIa, esto proporciona compuestos de fórmula (VIIa):

25



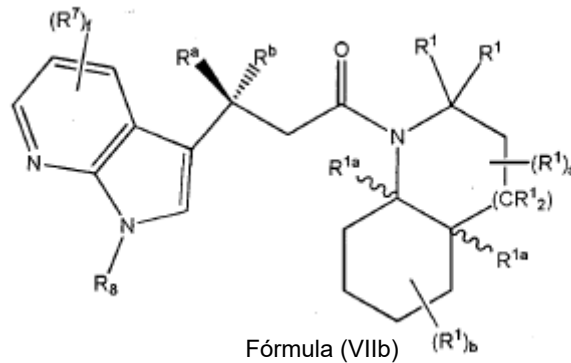
30

Fórmula (VIIa)

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^{1_2}) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^{1_2}) y Ar es un grupo de fórmula VIb, esto proporciona compuestos de fórmula (VIIb):

5

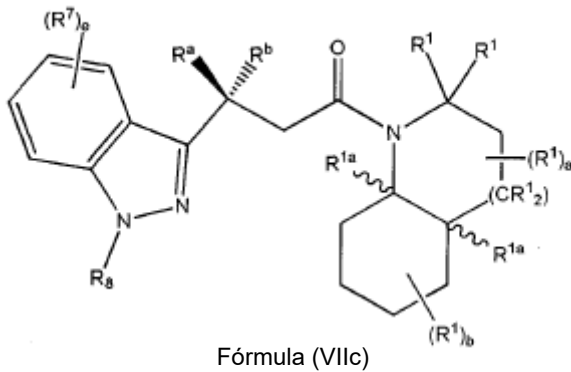


10

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b y f son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^{1_2}) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^{1_2}) y Ar es un grupo de fórmula VIc, esto proporciona compuestos de fórmula (VIIc):

15

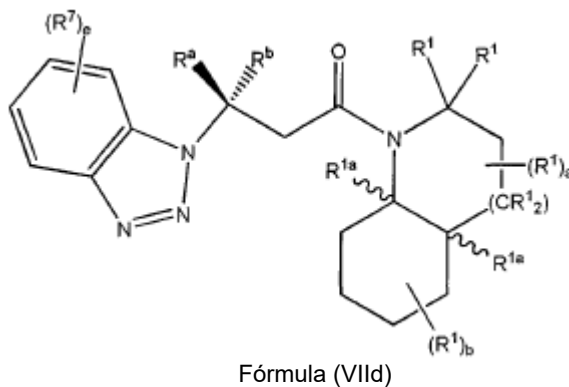


20

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^{1_2}) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^{1_2}) y Ar es un grupo de fórmula VIId, esto proporciona compuestos de fórmula (VIId):

25

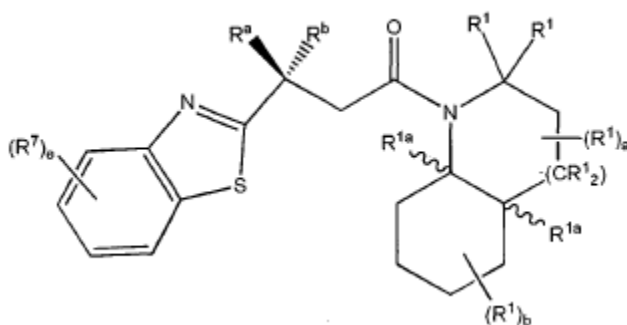


30

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^1_2) y Ar es un grupo de fórmula VIe, esto proporciona compuestos de fórmula (VIIe):

5



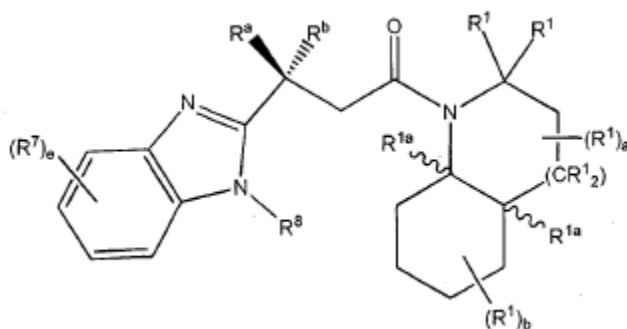
Fórmula (VIIe)

10

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^1_2) y Ar es un grupo de fórmula VI f, esto proporciona compuestos de fórmula (VII f):

15



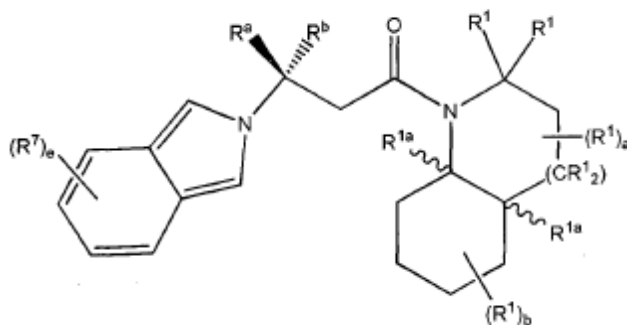
Fórmula (VII f)

20

en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b , B es CH_2 , D es (CR^1_2) , c es 1, W^1 es N, W^2 es (CR^1_2) y Ar es un grupo de fórmula VI g, esto proporciona compuestos de fórmula (VII g):

25



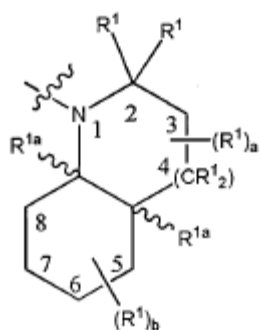
Fórmula (VII g)

30

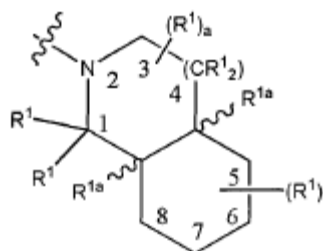
en donde R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b y e son como se definen anteriormente.

Como se puede observar muchos de los compuestos de la presente invención contienen una fracción quinoleína o isoquinoleína como se muestra más adelante. Para asistir al lector en determinar los patrones de sustitución en estas fracciones el número de átomos del anillo aceptados se muestra más adelante.

5



Quinoleína



Isoquinoleína

10 En algunas modalidades de los compuestos descritos anteriormente R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, CONHC(CH₃)₃, OH, CO₂H, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, fenilo, CH₂OH, CH₂CO₂H, CN y OCH₃. En algunas modalidades R¹ es CO₂H.

En algunas modalidades a es 0. En algunas modalidades a es 1. En algunas modalidades a es 2. En algunas modalidades a es 3.

15 En algunas modalidades b es 0. En algunas modalidades b es 1. En algunas modalidades b es 2. En algunas modalidades b es 3. En algunas modalidades b es 4. En algunas modalidades b es 5. En algunas modalidades b es 6. En algunas modalidades b es 7. En algunas modalidades b es 8.

20 En los compuestos de la invención donde no hay un valor H para R¹, el sustituyente se puede presentar en cualquier átomo de carbono disponible. En algunas modalidades el sustituyente está localizado en la posición 4 de la isoquinoleína o anillo de quinoleína. En algunas modalidades el sustituyente está localizado en la posición 5 de la isoquinoleína o anillo de quinoleína.

En algunas modalidades de los compuestos descritos anteriormente R^{1a} es seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, CONHC(CH₃)₃, OH, CO₂H, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, fenilo, CH₂OH, CN y OCH₃.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R², el grupo R² se selecciona de H y C₁-C₁₂alquilo. En algunas modalidades R² es H. En algunas modalidades R² es metilo.

25 En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R³, el grupo R³ se selecciona de H y C₁-C₁₂alquilo. En algunas modalidades R³ es H. En algunas modalidades R³ es metilo.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R⁴, el grupo R⁴ es seleccionado de O y S. En algunas modalidades R⁴ es O. En algunas modalidades R⁴ es S.

30 En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R⁵, el grupo R⁵ es seleccionado de H y C₁-C₁₂alquilo. En algunas modalidades R⁵ es H. En algunas modalidades R⁵ es metilo.

35 En algunas modalidades e es 1. En algunas modalidades e es 2. En algunas modalidades e es 3. En algunas modalidades e es 4. En las circunstancias donde e es 1 el grupo R⁷ puede localizarse también en la posición 4, 5, 6, ó 7 en el anillo de seis miembros. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 4 en el anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 5 en el anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 6 en el anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 7 en el anillo.

40 En algunas modalidades f es 1. En algunas modalidades f es 2. En algunas modalidades f es 3. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 4 en el anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 5 en el anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 6 en el anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R⁷ está localizado en la posición 7 en el anillo.

alquiloXHeteroarilo, alquiloXCarbonil, alquiloAminocarbonil, alqueniLooxi, alquiniLooxi, cicloalquiloXi, cicloalqueniLooxi, heterocicloalquiloXi, heterocicloalqueniLooxi, ariloXi, fenoxi, benciloxi, heteroariloXi, ariloalquiloXi, amino, alquiloamino, acilamino, aminoalquilo, ariloamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, sulfinil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e,

- 5 C(=O)NR^eR^f, C(=NOH)R^e, C(=NR^e)NR^fR^g, NR^eR^f, NR^eC(=O)R^f, NR^eC(=O)OR^f, NR^eC(=O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^f)NR^gR^h, NR^eSO₂R^f, -SR^e, SO₂NR^eR^f, OC(=O)NR^eR^f, -OR^e, OC(=O)R^e y acil,

10 en donde R^e, R^f, R^g y R^h son cada independientemente seleccionado de el grupo que consiste de H, C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂haloalquilo, C₂-C₁₂alqueniL, C₂-C₁₂alquiniL, C₁-C₁₀heteroalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalqueniL, C₁-C₁₂heterocicloalquilo, C₁-C₁₂heterocicloalqueniL, C₆-C₁₈arilo, C₁-C₁₈heteroarilo, y acil, o dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se juntan con los átomos a los cuales son unidos forman un sistema de anillo heterocíclico con 3 a 12 átomos de anillo.

15 En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alqueniL, alquiniL, haloalquilo, haloalqueniL, haloalquiniL, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueniL, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniL, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alquiloXi, alquiloXalquilo, alquiloXarilo, alquiloXHeteroarilo, alqueniLooxi, alquiniLooxi, cicloalquiloXi, cicloalqueniLooxi, heterocicloalquiloXi, heterocicloalqueniLooxi, ariloXi, heteroariloXi, ariloalquilo, heteroariloalquilo, ariloalquiloXi, amino, alquiloamino, acilamino, aminoalquilo, ariloamino, sulfonil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, aminoalquilo, -COOH, -SH, y acil.

20 Los ejemplos de particularmente sustituyentes opcionales adecuados que incluye F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, y CN.

25 En las definiciones de un número de sustituyentes más adelante se afirma que "el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión". Este tiene la intención de significar que el uso del término tiene la intención de incluir la situación donde el grupo es un enlace entre dos porciones de la molécula así como donde es una fracción terminal. Usando el término alquilo como un ejemplo, algunas publicaciones usarían el término "alquilenol" para un grupo de unión y por lo tanto, en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos "alquilo" (grupo terminal) y "alquilenol" (grupo puente). En la aplicación presente no hay tal distinción y la mayoría de los grupos puede ser también un grupo de unión o un grupo terminal.

30 "Acil" significa un grupo R-C(=O)- en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de acil incluye acetil y benzoil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

35 "Acilamino" significa un grupo R-C(=O)-NH- en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

40 "AlqueniL" como un grupo o parte de un grupo denota un grupo hidrocarbóno alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado preferiblemente que tiene 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación de cada uno es independientemente E o Z. El grupo alqueniL es preferiblemente un grupo 1-alqueniL. Los grupos ejemplares de alqueniL incluye, pero no son limitados a, etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, heptenil, octenil y nonenil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

45 "AlqueniLooxi" se refiere a un grupo alqueniL-O- en el cual el alqueniL es como se define en el presente documento. Los grupos alqueniLooxi preferidos son grupos C₁-C₆alqueniLooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

"Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo recto o ramificado de hidrocarbano alifático, preferiblemente a C1–C12alquilo, más preferiblemente a C1–C10alquilo, más preferiblemente C1–C6 a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de sustituyentes rectos y ramificados C1–C6alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexil, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

5 "Alquiloamino" incluye ambos mono-alquiloamino y dialquiloamino, a menos que se especifique. "Mono-alquiloamino" significa un Alquilo-NH- grupo, en el cual el alquilo es como se define en el presente documento.

10 "Dialquiloamino" significa un grupo (alquilo)₂N-, en el cual cada alquilo puede ser el mismo o diferente y son cada uno como se define en el presente documento para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C1–C6alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Alquiloaminocarbonil" se refiere a un grupo de la fórmula (Alquilo)_x(H)_yNC(=O)- en el cual el alquilo es como se define en el presente documento, x es 1 ó 2, y la suma de X+Y =2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del carbonilo carbono.

15 "Alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo-O- en el cual alquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el alquiloxi es un C1–C6alquiloxi. Los ejemplos incluyen, pero son limitados a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-alquilo- en el cual las fracciones de alquiloxi y alquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

20 "Alquiloarilo" se refiere a un alquiloxi-arilo- grupo en el cual las fracciones alquiloxi y arilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo arilo.

25 "Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo-O-C(=O)- en el cual alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C1–C6 alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonil y etoxicarbonil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de carbonilo carbono.

"Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquilo- en el cual las fracciones de alquiloxi y cicloalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.

30 "Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heteroarilo- en el cual las fracciones alquiloxi y heteroarilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.

35 "Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquilo- en el cual las fracciones de alquiloxi y heterocicloalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.

"Alquiloalquilo" significa un grupo alquilo-S(=O)- en el cual el alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C1–C6 alquilo. Los grupos ejemplares alquiloalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilosulfinil y etilosulfinil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

40 "Alquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo-S(=O)₂- en el cual el alquilo es como se define anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C1–C6alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilosulfonyl y etilosulfonyl. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

45 "Alquilo" como un grupo o parte de un grupo significa que un grupo hidrocarbano alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado preferiblemente que tiene de 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 carbono átomos, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena

normal. Las estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a etinil y propinil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

5 "Alquinilooxi" se refiere a un alquinilo-O- grupo en el cual alquinilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquinilooxi preferidos son grupos C1-C6alquinilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Aminoalquilo" significa un grupo NH₂-alquilo- en el cual el grupo alquilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

10 "Aminosulfonil" significa un grupo NH₂-S(=O)₂-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

15 "Arilo" como un grupo o parte de un grupo denota (i) un monocíclico opcionalmente sustituido, o un policíclico fusionado, carbociclo aromático (una estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos de carbono) preferiblemente que tienen de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos de arilo incluye fenilo, naftil, y similares; (ii) una fracción opcionalmente sustituida de carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturada en el cual un fenilo y un grupo C₅₋₇ cicloalquilo o C₅₋₇ cicloalquenilo son fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftil, indenil o indanil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Normalmente un grupo arilo es un grupo C₆-C₁₈ arilo.

20 "Ariloalquenilo" significa un grupo arilo-alquenilo- en el cual el arilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ejemplares ariloalquenilo incluye fenilalil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Ariloalquilo" significa un grupo arilo-alquilo- en el cual las fracciones arilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ariloalquilo preferidos contienen una fracción C1-5alquilo. Los grupos ejemplares de ariloalquilo incluyen bencil, fenetilo, 1-naftalenemetilo y 2-naftalenemetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

25 "Ariloalquiloxi" se refiere a un grupo arilo-alquilo-O- en el cual el alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

30 "Arioloamino" incluye ambos mono-ariloamino y di-ariloamino a menos que se especifique lo contrario. Mono-ariloamino significa un grupo de fórmula ariloNH-, en el cual arilo es como se define en el presente documento. Di-ariloamino significa un grupo de fórmula (arilo)₂N- donde cada arilo puede ser el mismo o diferente y cada uno como se define en el presente documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

35 "Ariloheteroalquilo" significa un grupo arilo-heteroalquilo- en el cual las fracciones arilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Arilooxi" se refiere a un grupo arilo-O- en el cual el arilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el arilooxi es un C₆-C₁₈arilooxi, más preferiblemente un C₆-C₁₀arilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

40 "Ariolsulfonil" significa un arilo-S(=O)₂- grupo en el cual el grupo arilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

Un "enlace" es un linaje entre átomos en un compuesto o molécula. El enlace puede ser un enlace simple, un doble enlace, o un triple enlace.

45 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo multicíclico o monocíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y preferiblemente que tiene de 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos

cicloalquenos monocíclicos ejemplares incluye ciclopropeno, ciclohexeno o ciclohepteno. El grupo cicloalqueno puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. Un grupo cicloalqueno normalmente es un grupo C₃-C₁₂alqueno. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un monocíclico saturado o fusionado o espiro policíclico, carbociclo preferiblemente que contiene de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. Un grupo cicloalquilo normalmente es un grupo C₃-C₁₂alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

10 "Cicloalquiloalquilo" significa un grupo cicloalquilo-alquilo- en el cual las fracciones de cicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ejemplares monocicloalquiloalquilo incluye ciclopropilometilo, ciclopentilometilo, ciclohexilometilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

15 "Cicloalquiloalqueno" significa un grupo cicloalquilo-alqueno- en el cual las fracciones cicloalquilo y alqueno son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alqueno.

"Cicloalquiloalquilo" significa un grupo cicloalquilo-alquilo- en el cual las fracciones cicloalquilo y alquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

20 "Cicloalquiloalqueno" significa un grupo cicloalquilo-alqueno- en el cual las fracciones cicloalquilo y alqueno son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alqueno.

Preferiblemente el cicloalquiloalqueno es un C₁-C₆cicloalquiloalqueno. Los ejemplos incluye, pero no son limitados a, ciclopropanoalqueno y ciclobutanoalqueno. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

25 "Cicloalquenoalqueno" se refiere a un grupo cicloalqueno-alqueno- en el cual el cicloalqueno es como se define en el presente documento. Preferiblemente el cicloalquenoalqueno es un C₁-C₆cicloalquenoalqueno. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

30 El fracaso del tratamiento se puede definir como una condición en la cual en un nivel de glucosa en la sangre sin ayuno de menos de 200 mg/dl y un nivel de glucosa en la sangre durante el ayuno (carente de comida por al menos 8 horas) de menos de 126 mg/dl se retienen después de la administración del agente en su dosis recomendada.

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste de flúor, cloruro, bromuro y yodo. Un grupo haloalquilo normalmente tiene la fórmula C_nH_(2n+1-m)X_m en donde cada X es independientemente seleccionada del grupo que consiste en F, Cl, Br y I. En grupos de este tipo, n es normalmente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. m es normalmente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. Los ejemplos de haloalquilo incluye fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

"Haloalqueno" se refiere a un grupo alqueno como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

40 "Haloalquiloalqueno" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

"Halógeno" representa cloruro, flúor, bromuro o yodo.

45 "Heteroalquilo" se refiere a una cadena recta o ramificada del grupo alquilo preferiblemente que tiene de 2 a 12 carbonos, más preferiblemente 2 a 6 carbonos en la cadena, en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno independientemente reemplazados por un grupo

- heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR' donde R' es seleccionado de el grupo que consiste de H, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, y opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo. Los heteroalquilos ejemplares incluye alquilo éteres, alquilo aminas secundaria y terciarias, amidas, sulfuros alquilo, y similares. Los ejemplos de heteroalquilo también incluye hidroxí C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilo C₁-C₆alquilo, amino C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquiloamino C₁-C₆alquilo, y di(C₁-C₆alquilo)amino C₁-C₆alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.
- "Heteroalquilo" se refiere a un grupo heteroalquilo-O- en el cual heteroalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heteroalquilo es un C₂-C₆heteroalquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.
- "Heteroarilo" ya sea sólo o parte de un grupo que se refiere a grupos que contiene un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como unos átomos de anillo en el anillo aromático con el resto de los átomos del anillo siendo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluye nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Los ejemplos de heteroarilo incluye tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazola, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, enotiazina, oxazola, isooxazola, furazano, fenoxazina, 2-, 3- ó 4- piridil, 2-, 3-, 4-, 5-, ó 8-quinolil, 1-, 3-, 4-, ó 5- isoquinolil 1-, 2-, ó 3- indolil, y 2-, ó 3-tienil. Un grupo heteroarilo es normalmente un grupo C₁-C₁₈ heteroarilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.
- "Heteroariloalquilo" significa un grupo heteroarilo-alquilo en el cual las fracciones de heteroarilo y alquilo son como se define en el presente documento. Los grupos heteroariloalquilo preferidos contienen una fracción más baja de alquilo. Los grupos heteroariloalquilo ejemplares incluye piridimetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- "Heteroariloalqueno" significa un grupo heteroarilo-alqueno- en el cual las fracciones heteroarilo y alqueno son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alqueno.
- "Heteroariloheteroalquilo" significa un grupo heteroarilo-heteroalquilo- en el cual las fracciones heteroarilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.
- "Heteroarilooxi" se refiere a un grupo heteroarilo-O- en el cual el heteroarilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heteroarilooxi es un C₁-C₁₈heteroarilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- "Heterocíclico" se refiere a un sistema saturado, parcialmente no saturado o completamente no saturado de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno como un átomo de anillo. Los ejemplos de las fracciones heterocíclicas incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo.
- "Heterocicloalqueno" se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se define en el presente documento pero que contiene al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalqueno normalmente es un grupo C₂-C₁₂ heterocicloalqueno. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.
- "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico, o policíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo es preferiblemente de 3 a 10 miembros, más preferiblemente 4 a 7 miembros. Los ejemplos de los sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluye pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiofuranil, piperidil, piperazil, tetrahidropiranil, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. Un grupo heterocicloalquilo normalmente es un grupo C₂-C₁₂heterocicloalquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-alquilo- en el cual las fracciones heterocicloalquilo y alquilo son como se define en el presente documento. Los grupos ejemplares heterocicloalquiloalquilo incluye (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil) metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

- 5 "Heterocicloalquiloalqueno" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-alqueno- en el cual las fracciones heterocicloalquilo y alqueno son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alqueno.

- 10 "Heterocicloalquiloalquilo" significa un grupo heterocicloalquilo-alquilo- en el cual las fracciones heterocicloalquilo y alquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

- 15 "Heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-O- en el cual el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heterocicloalquiloalquilo es un C₁-C₆heterocicloalquiloalquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-O- en el cual el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el Heterocicloalquiloalquilo es un C₁-C₆ Heterocicloalquiloalquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

- 20 "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un grupo OH. Un grupo hidroalquilo normalmente tiene la fórmula C_nH_(2n+1-x)(OH)_x. En grupos de este tipo n es normalmente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. x es normalmente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3.

- 25 "Sulfinil" significa un grupo R-S(=O)- en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

- 30 "Sulfinilamino" significa un grupo R-S(=O)-NH- en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

- 35 "Sulfonil" significa un grupo R-S(=O)₂- en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Sulfonilamino" significa un grupo R-S(=O)₂-NH-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

- 40 Se entiende que incluye en la familia de los compuestos de Fórmula (I) son formas isoméricas que incluyen diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en un isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z. Se entiende que algunas formas isoméricas tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos pueden ser separados por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica. Para esos compuestos donde hay una posibilidad de isomería geométrica el solicitante ha dibujado el isómero para que el compuesto que está pensado para ser aunque será apreciado que el otro puede ser el asignado estructural correcto.

- 45 Algunos de los compuestos de las modalidades divulgadas pueden existir como un estereoisómero, racematos, y/o mezclas de los enantiómeros y/o diastereómeros simples. Todos los estereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos, tienen la intención de estar dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

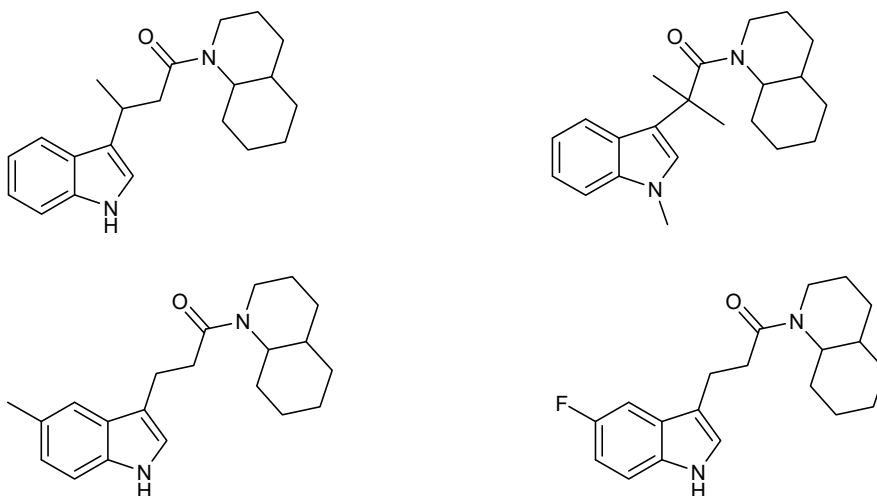
Adicionalmente, la Fórmula (I) tiene la intención de cubrir, donde sea aplicable, las formas solubles así como no solubles de los compuestos. Así, cada fórmula incluye los compuestos que tiene la estructura indicada, que incluye las formas hidratadas así como no hidratadas.

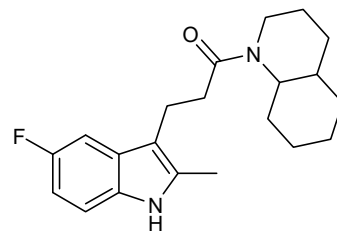
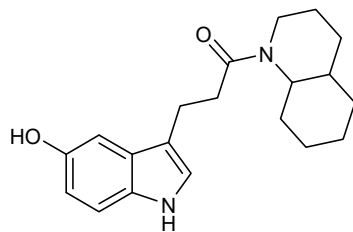
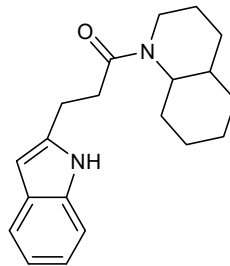
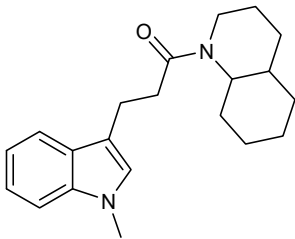
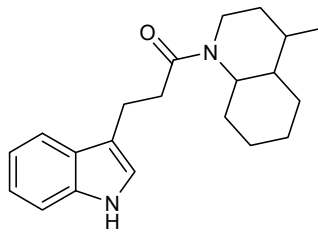
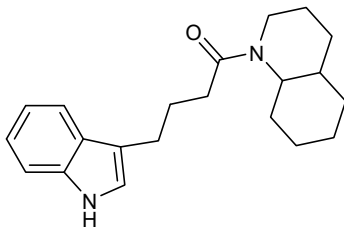
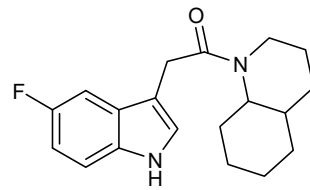
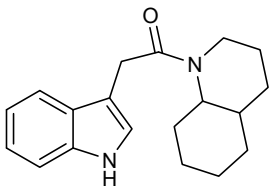
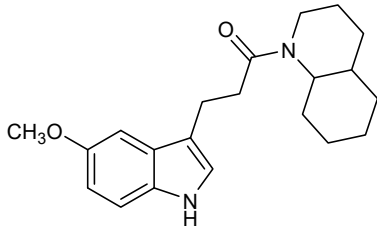
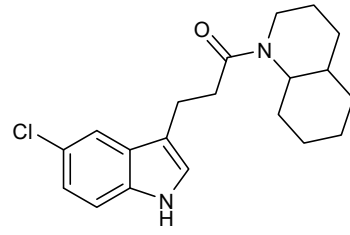
5 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen ácidos farmacéuticamente aceptables con adición de sales y base con adición de sales. Ácidos farmacéuticamente aceptables con adición de sales adecuados de los compuestos de Fórmula (I) puede ser preparado de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido hidroclicórico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden ser seleccionados de ácidos orgánicos de clases alifático, cicloalifático, aromático, heterocíclico carboxílico y sulfónico, 10 los ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propanóico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilo sulfónico, arilosulfónico. Información adicional de sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de los agentes que son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que los compuestos, agentes y sales creativos puede existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todos los cuales tienen la intención de estar dentro del alcance de la presente invención y la fórmula específica. 15

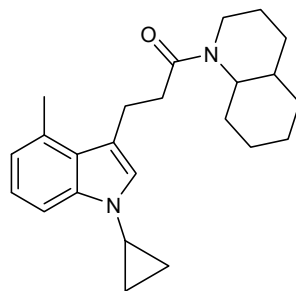
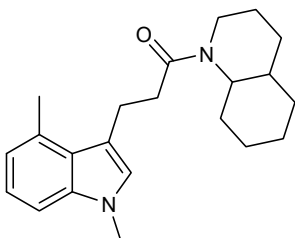
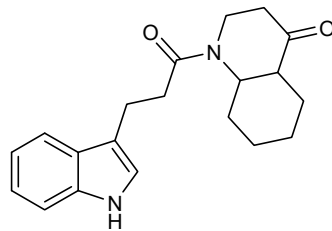
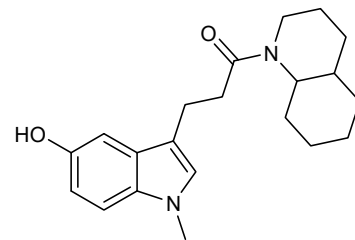
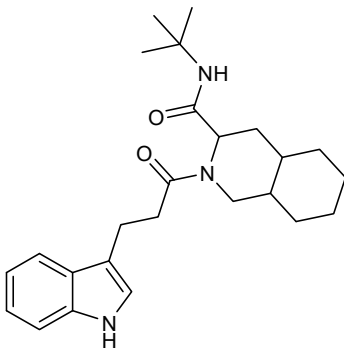
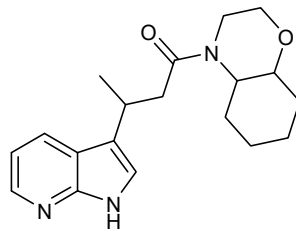
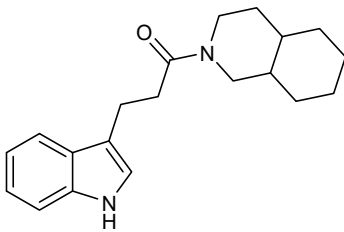
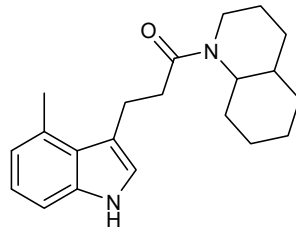
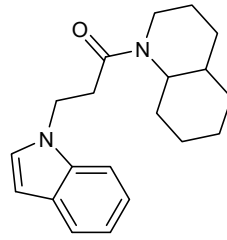
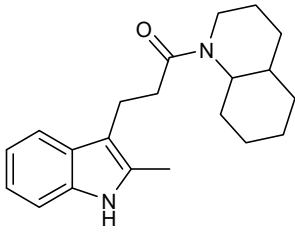
"Profármaco" significa un compuesto que se somete a una transformación a un compuesto de fórmula (I) dentro del sistema biológico, usualmente por medio de la metabólica significa (por ejemplo por hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil puede ser transformado por hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora. Los ésteres adecuados de los compuestos de 20 fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanesulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilosulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede ser transformado por medio de hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora. (Los ejemplos de profármacos éster son aquellos descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). De forma similar, un profármaco acil de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino que puede ser transformado por medio de hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora (Muchos ejemplos de los profármacos para estos y otro grupos funcionales, son descritos en Prodrugs: Challenges y Rewards (Parts 1 y 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J Tilley; Springer, 2007). 25

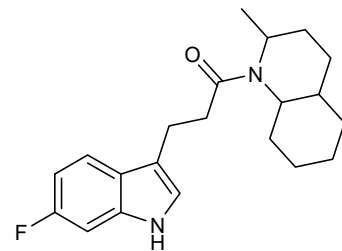
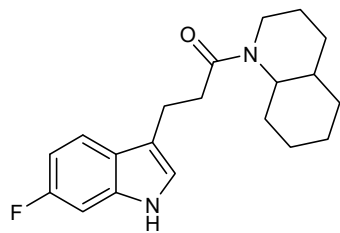
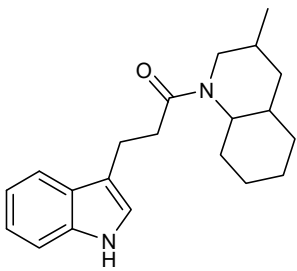
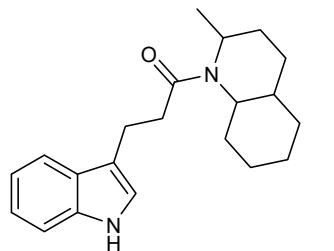
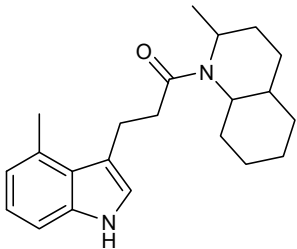
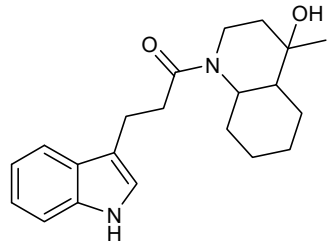
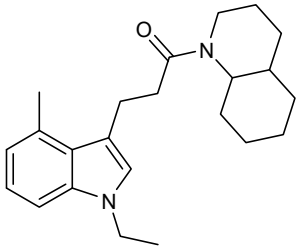
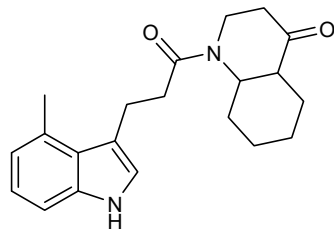
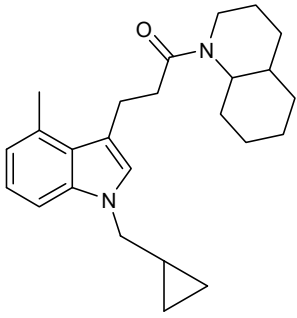
30 El término "cantidad efectiva terapéuticamente" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para un beneficio efectivo o resultados clínicos deseables. Una cantidad efectiva puede ser administrada en una o más administraciones. Una cantidad efectiva es normalmente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir, alentar o retrasar la progresión del estado de la enfermedad.

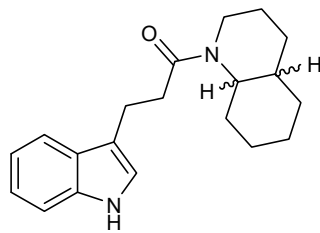
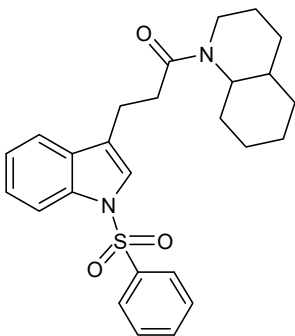
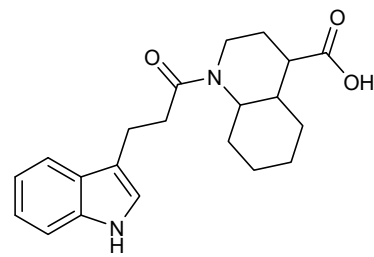
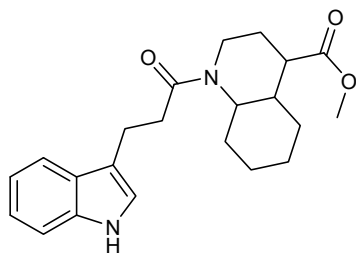
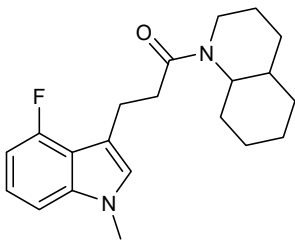
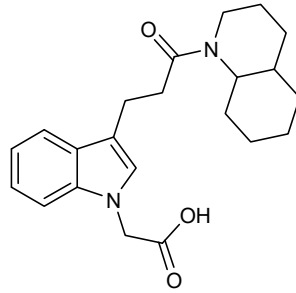
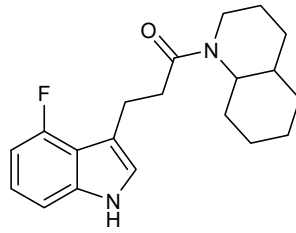
Compuestos específicos de la invención incluye lo siguiente:

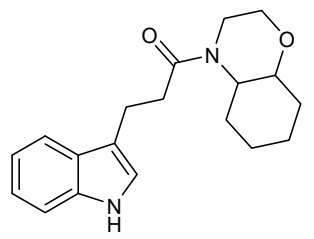
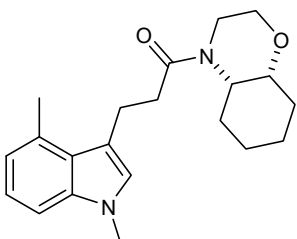
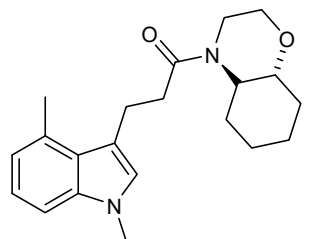
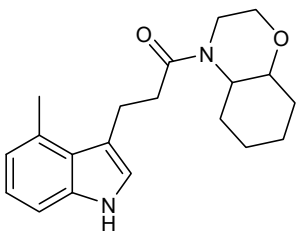
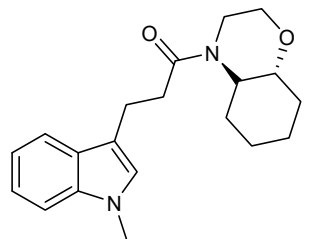
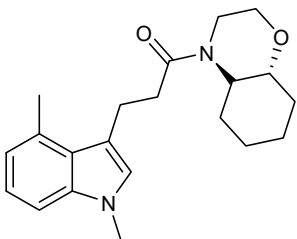
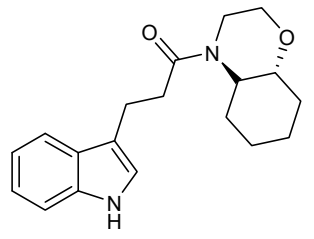
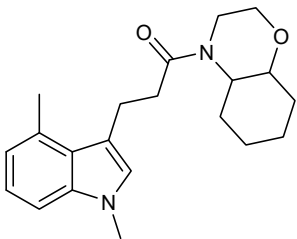
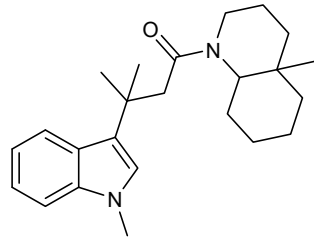
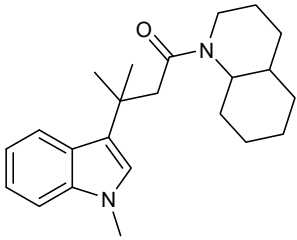
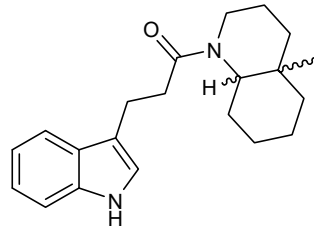


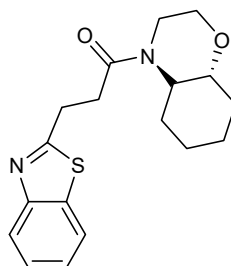
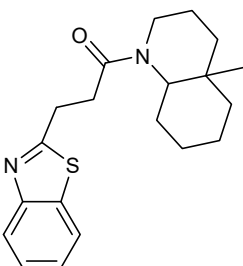
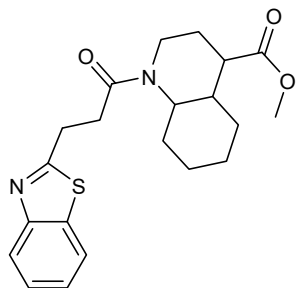
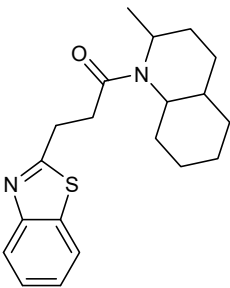
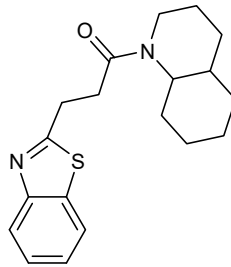
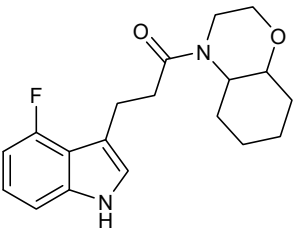
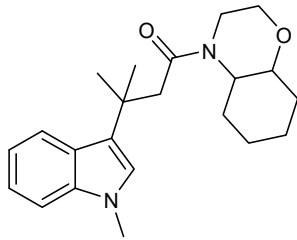
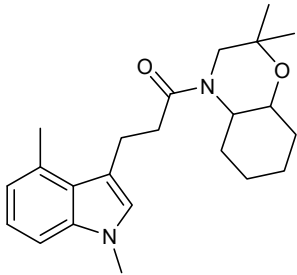
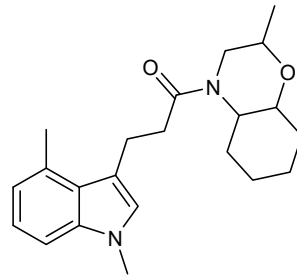
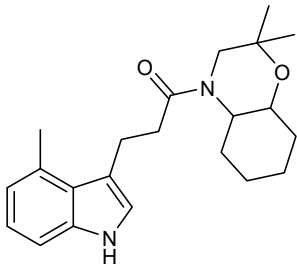


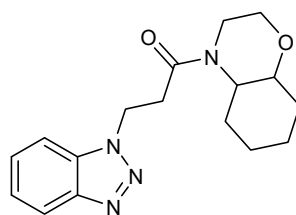
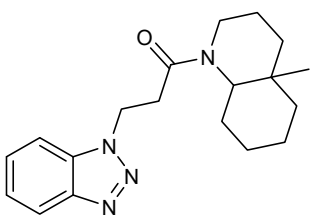
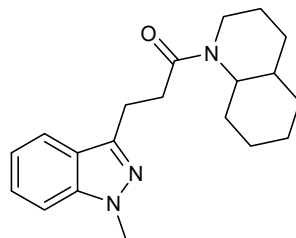
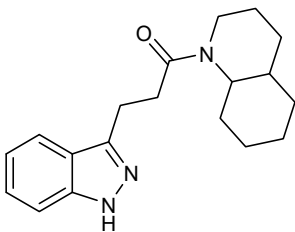
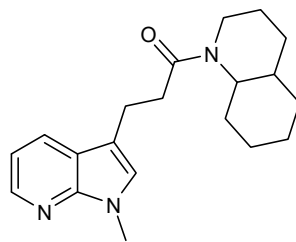
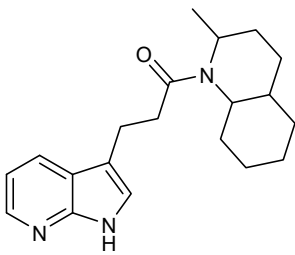
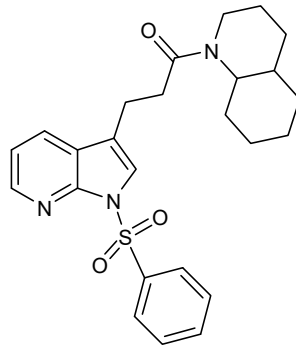
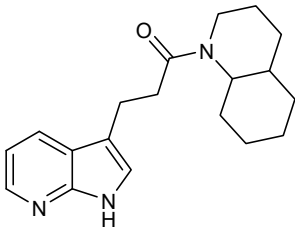
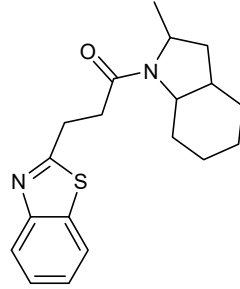
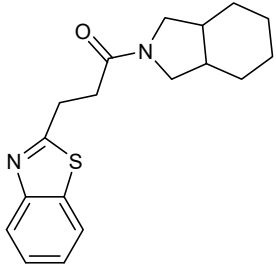
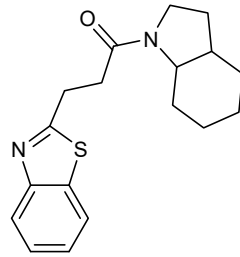
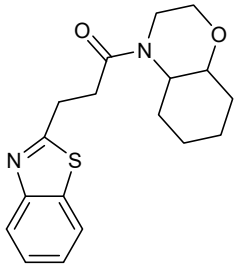


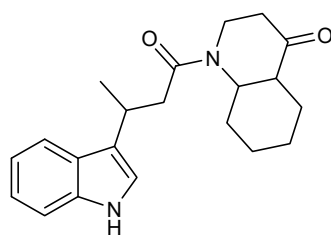
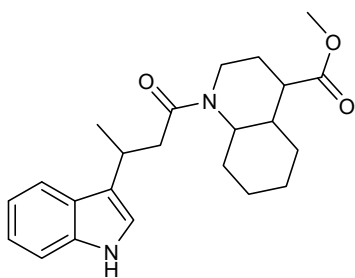
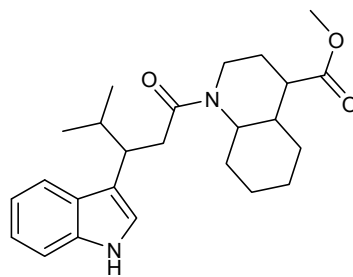
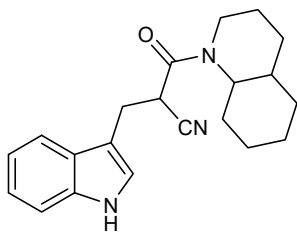
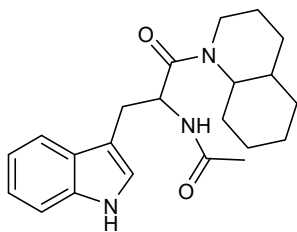
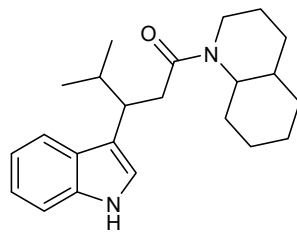
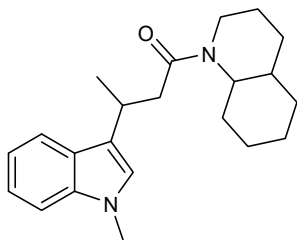
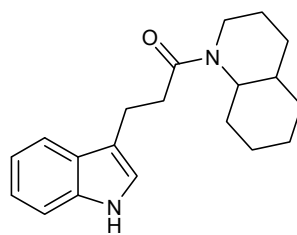
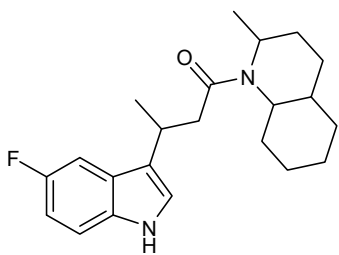


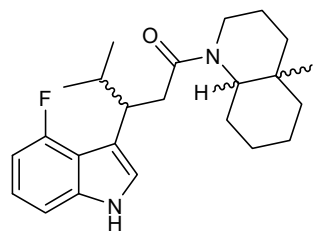
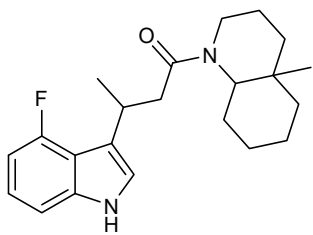
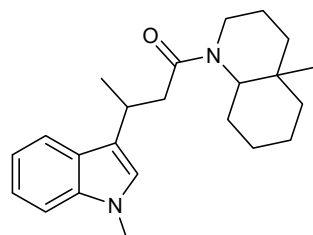
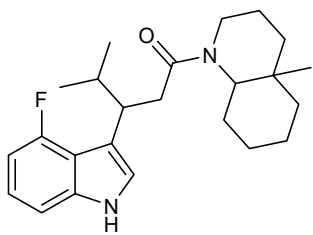
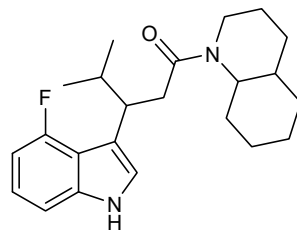
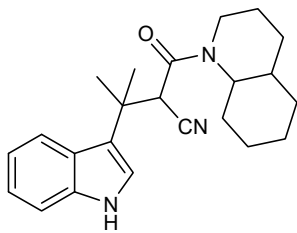
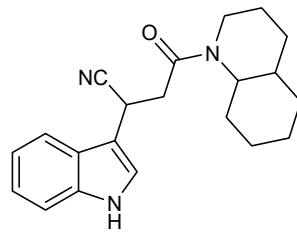
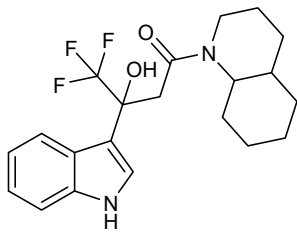
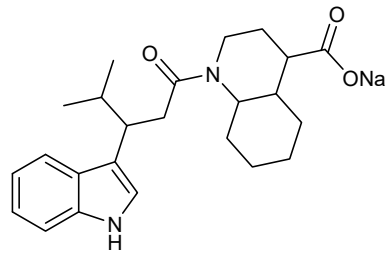
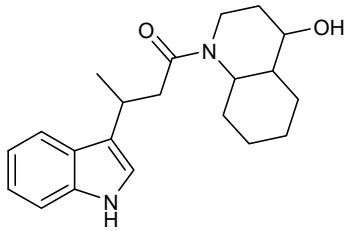
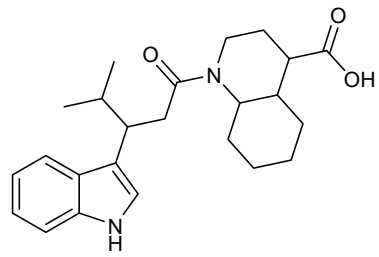
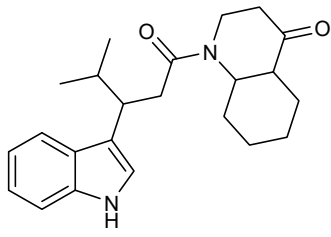


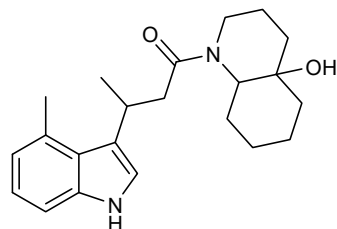
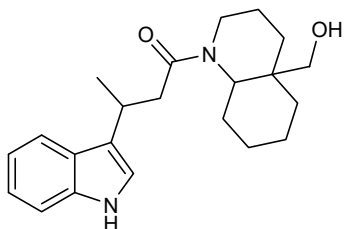
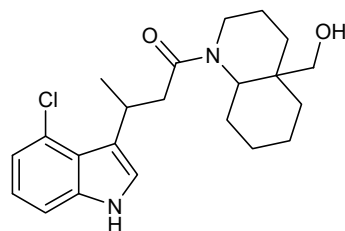
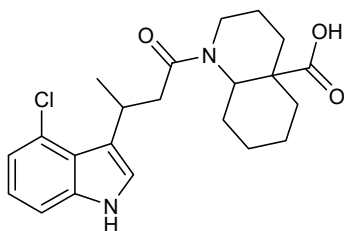
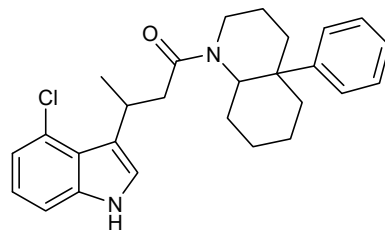
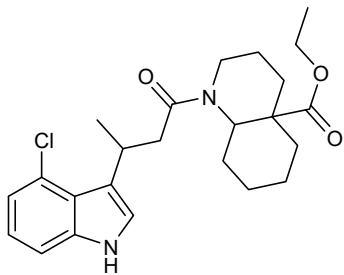
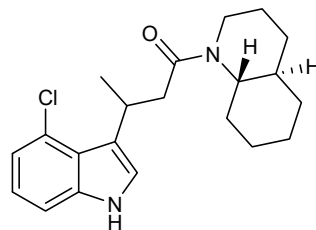
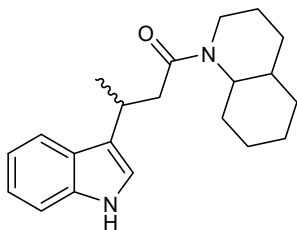
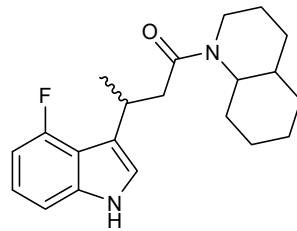
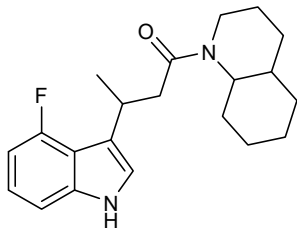
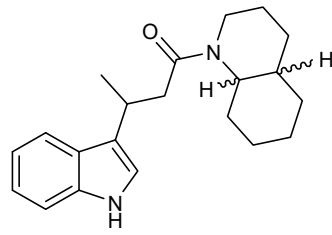
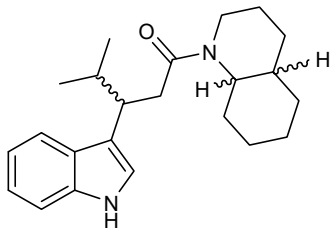


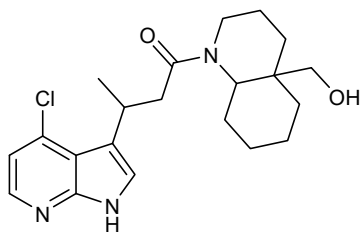
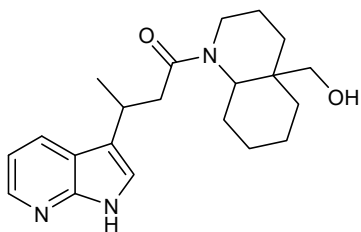
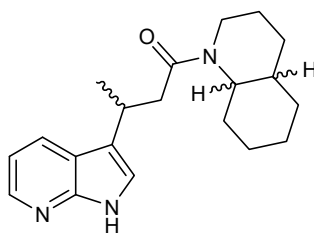
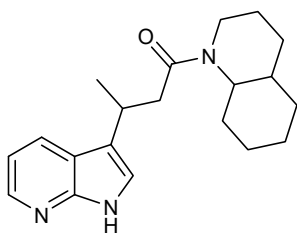
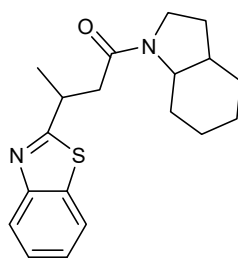
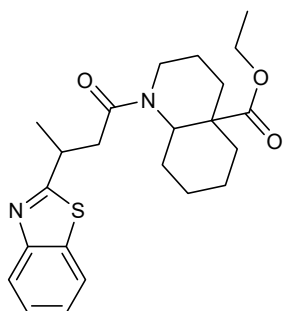
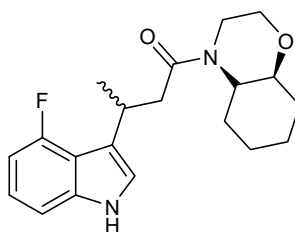
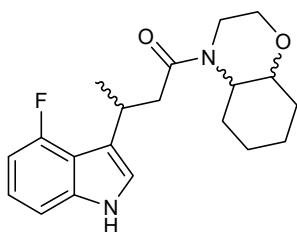
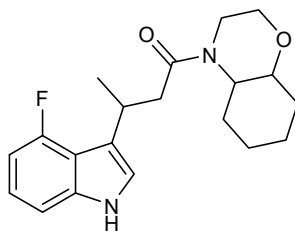
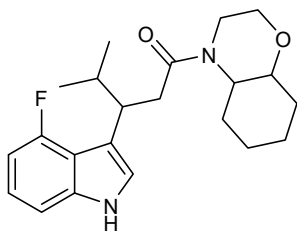
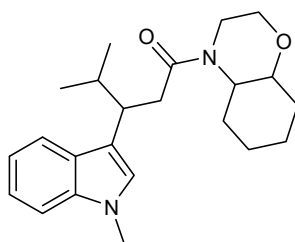
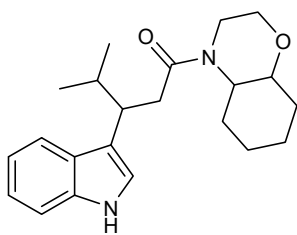


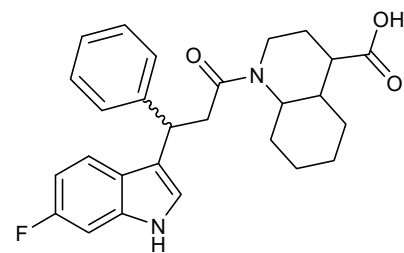
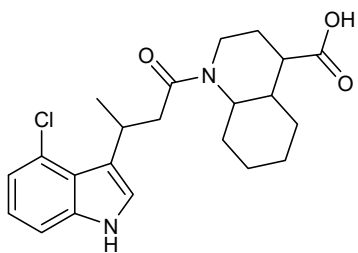
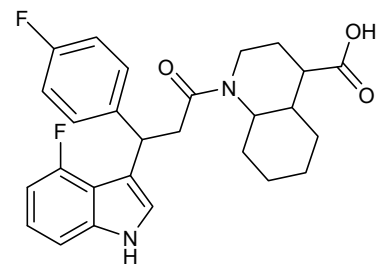
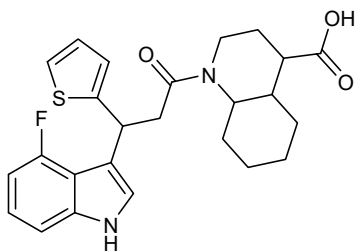
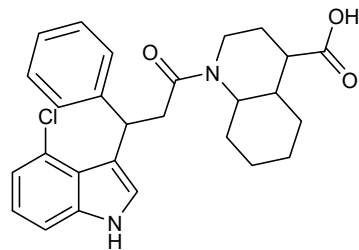
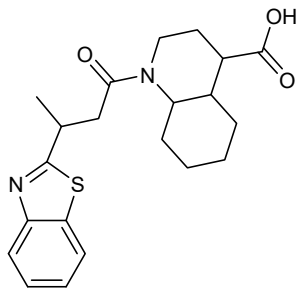
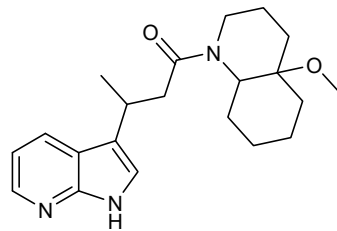
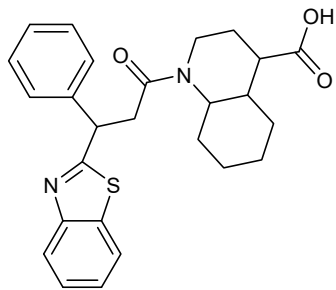
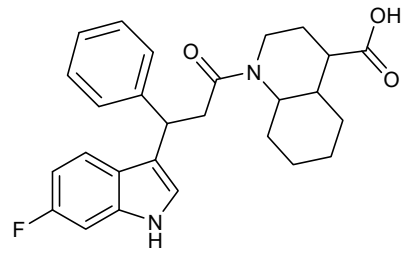
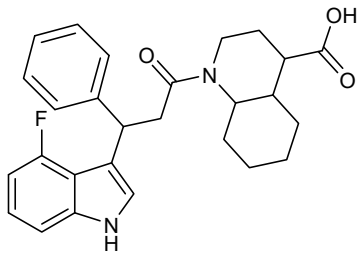
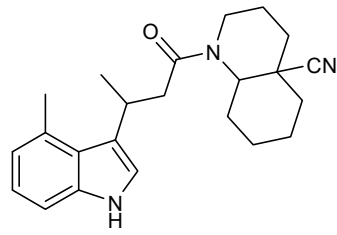
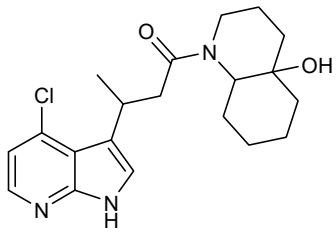


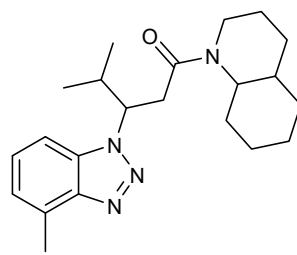
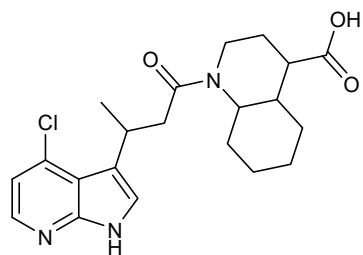
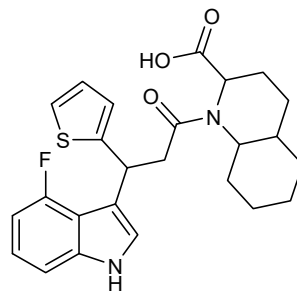
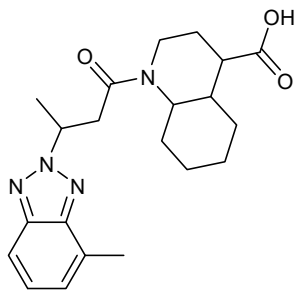
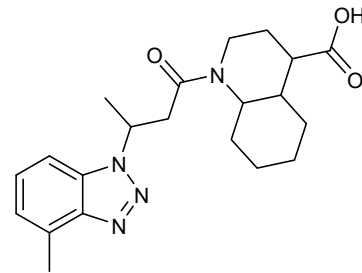
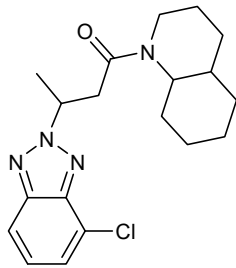
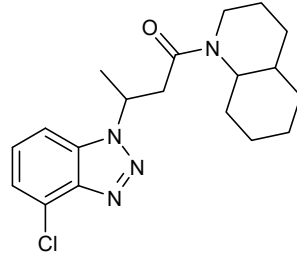
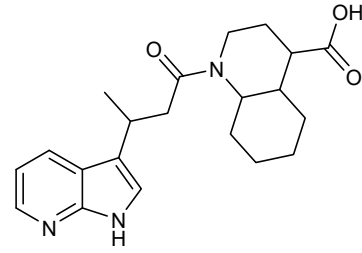
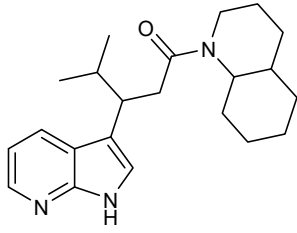
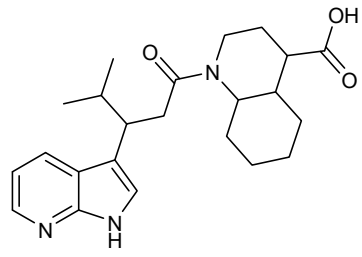
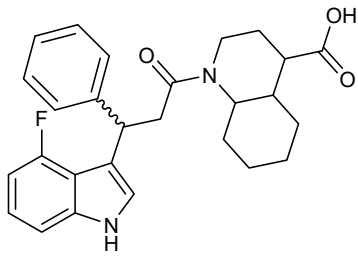


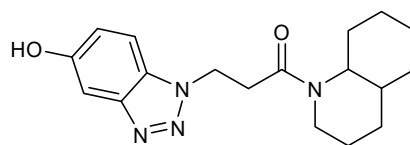
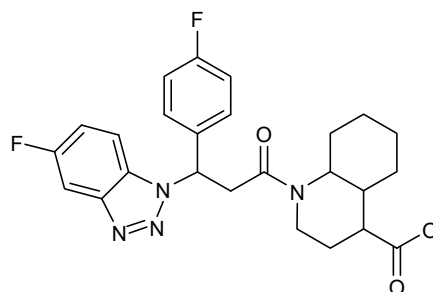
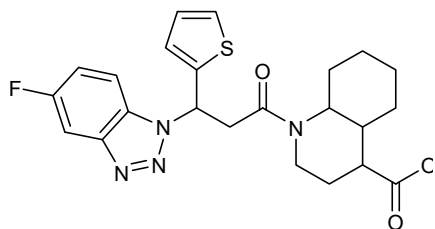
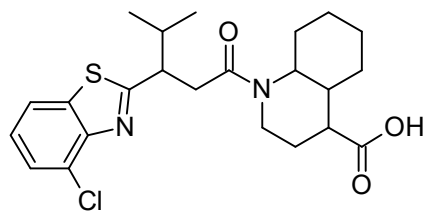
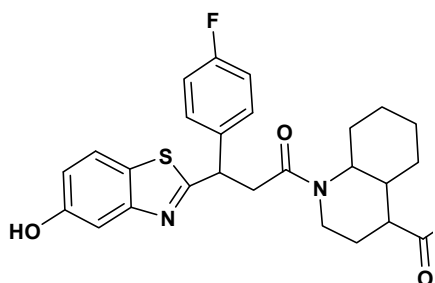
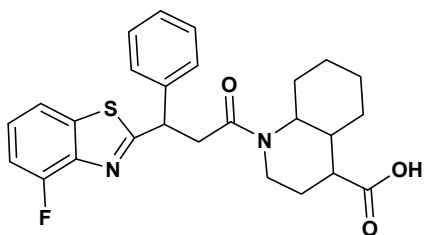
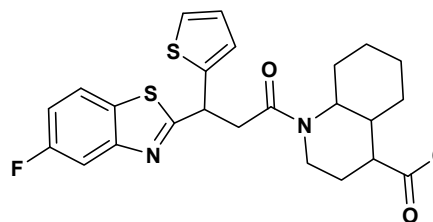
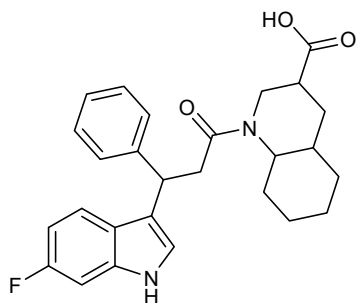
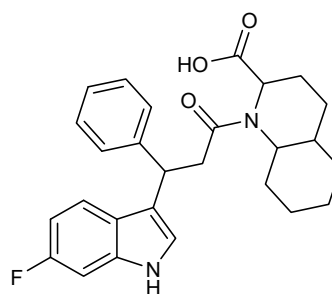
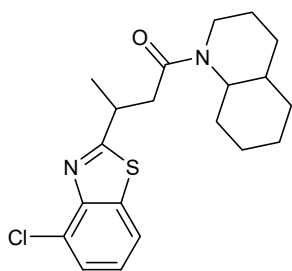


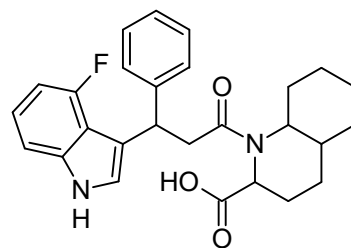
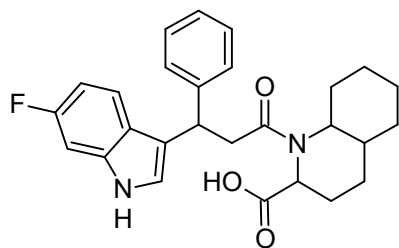
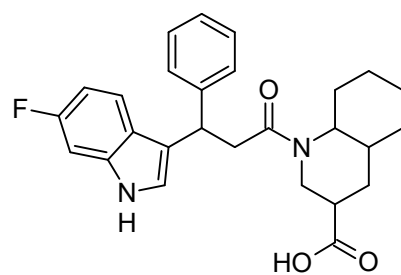
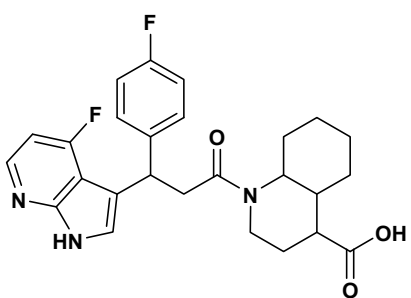
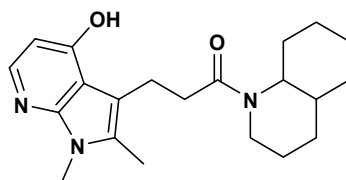
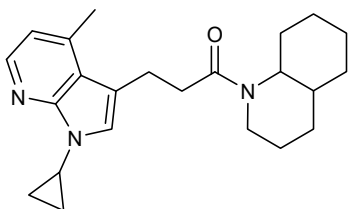
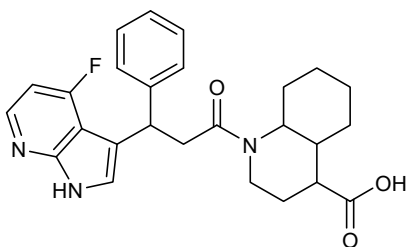
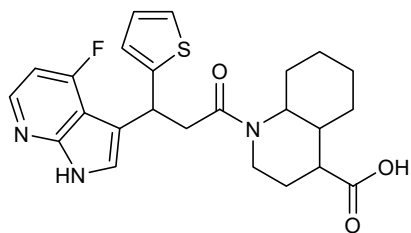
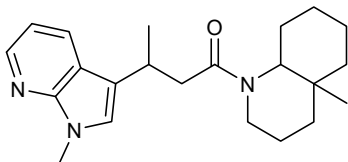
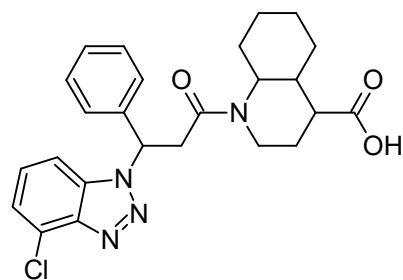
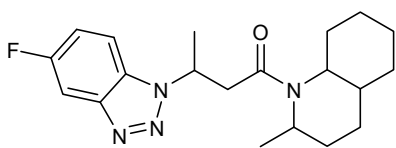


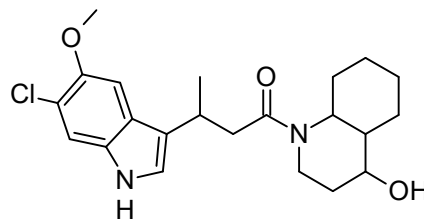
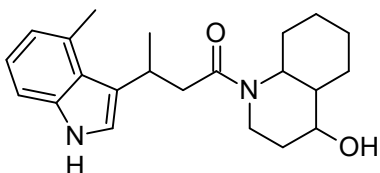
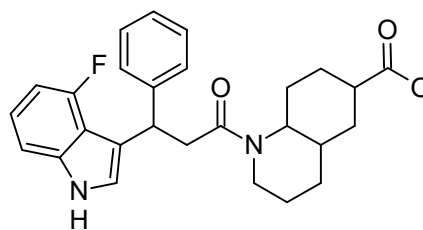
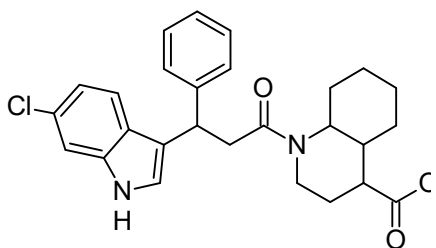
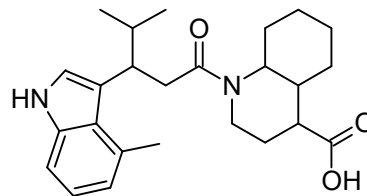
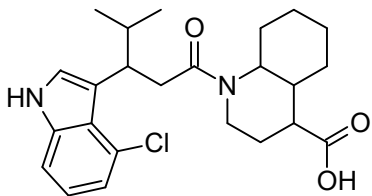
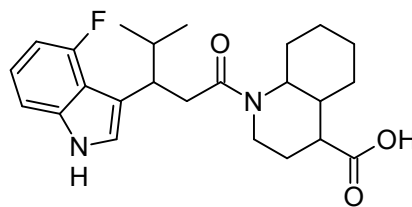
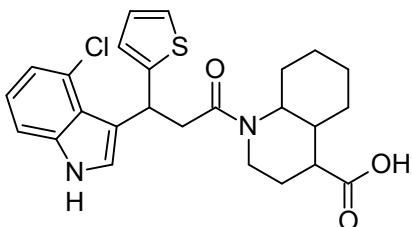
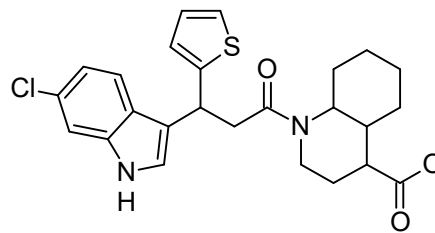
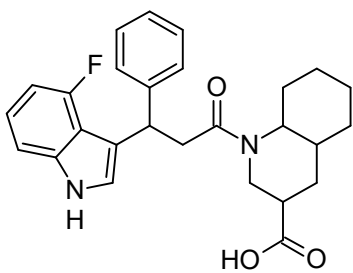
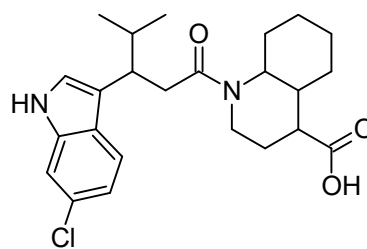
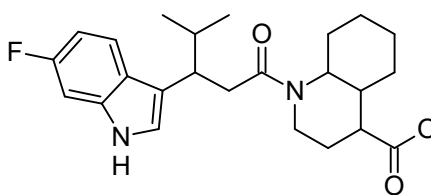


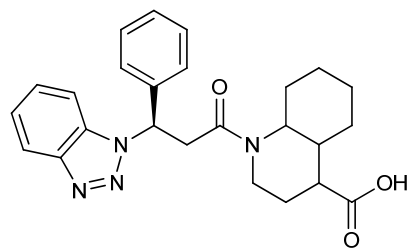
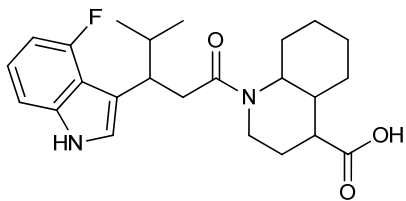
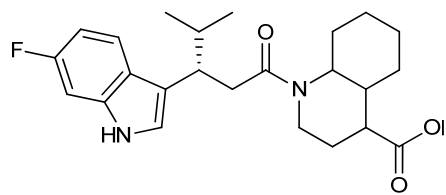
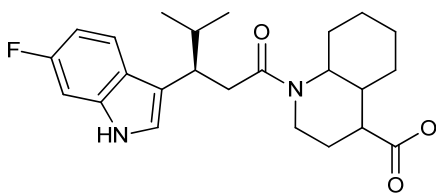
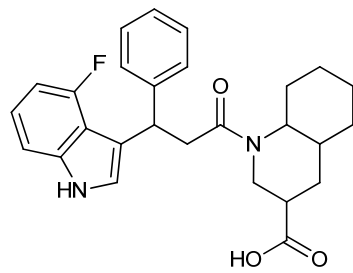
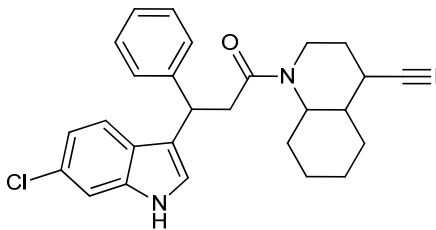
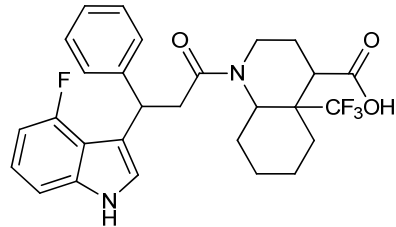
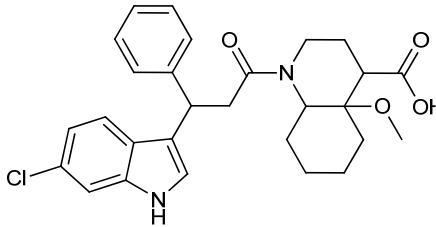
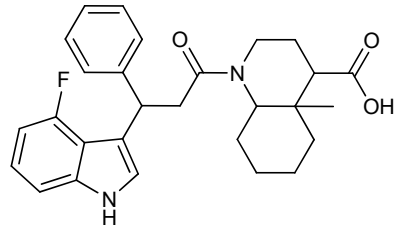
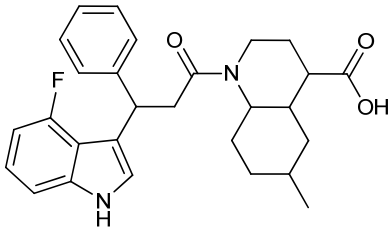
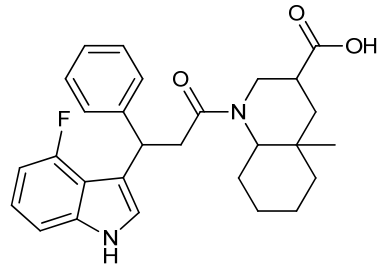
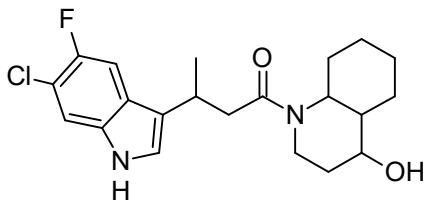


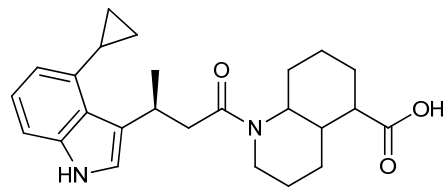
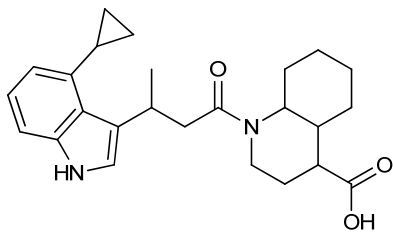
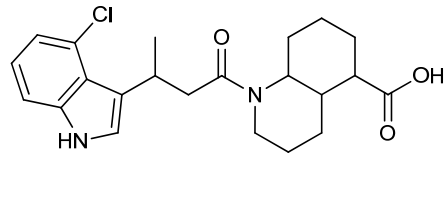
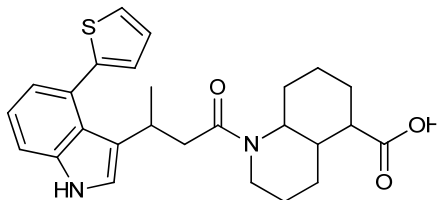
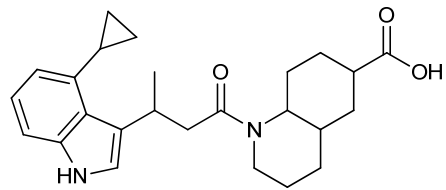
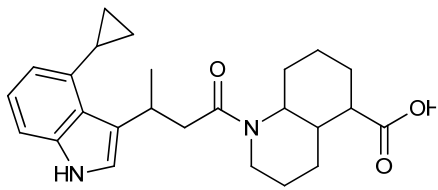
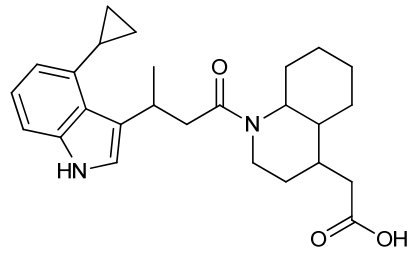
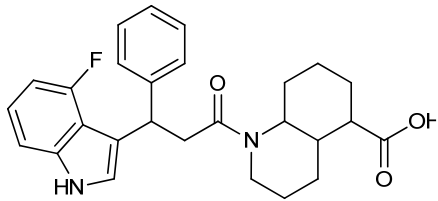
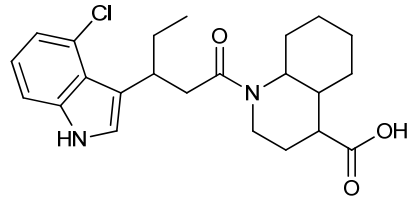
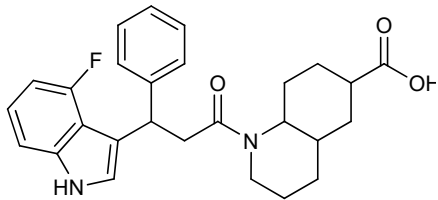
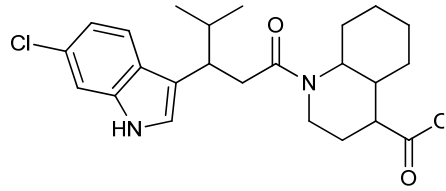
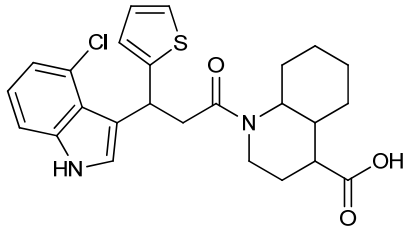
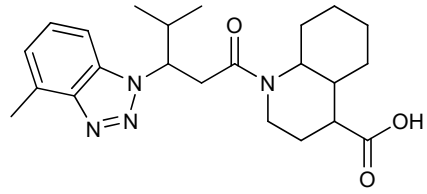
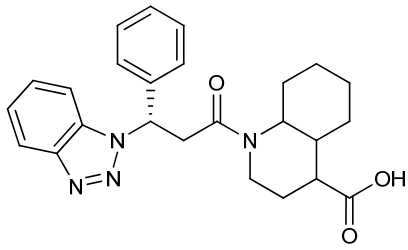


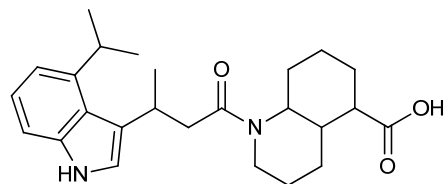
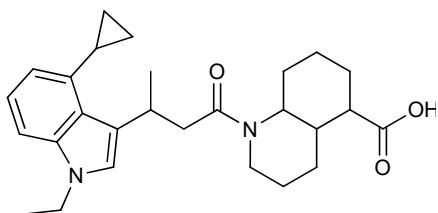
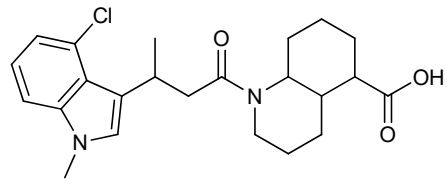
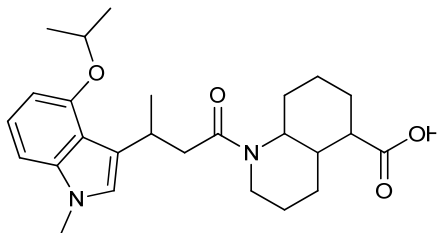
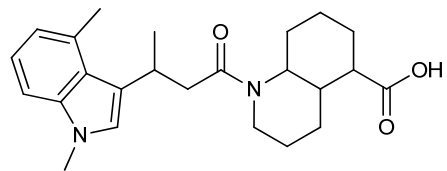
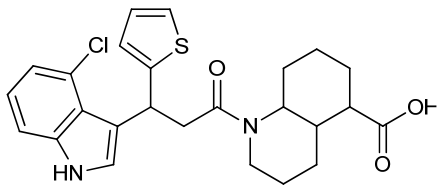
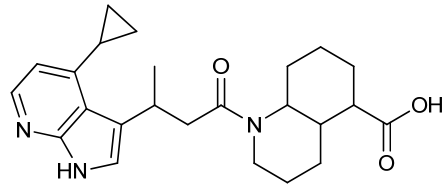
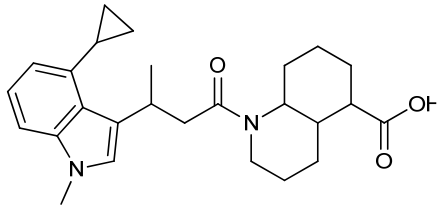
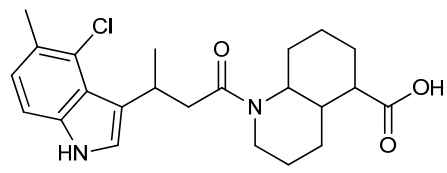
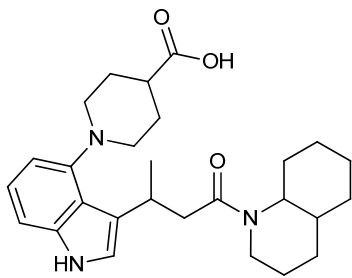
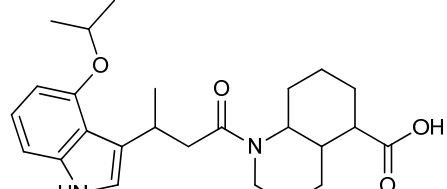
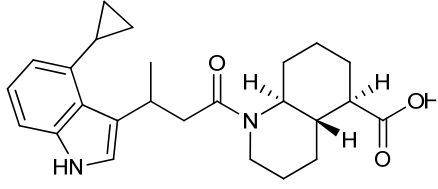
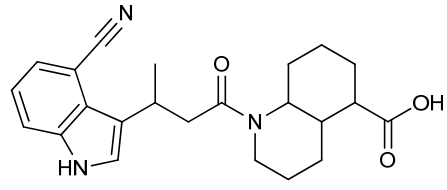
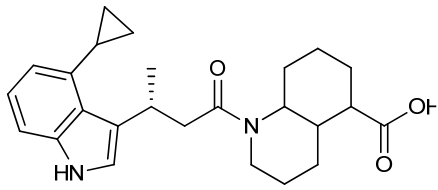


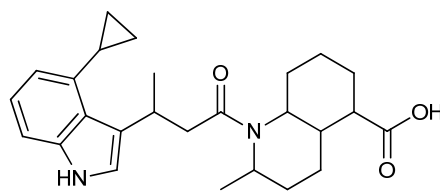
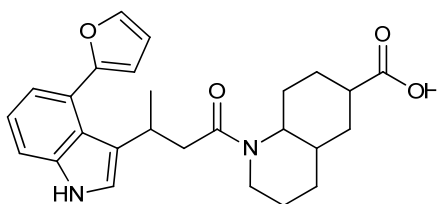
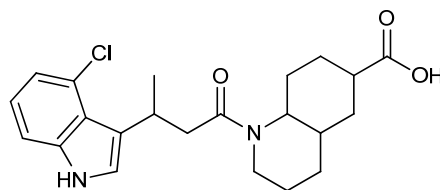
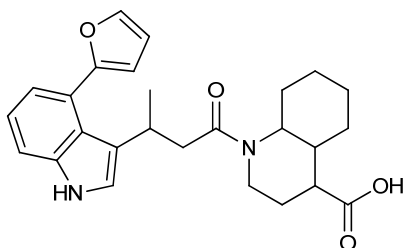
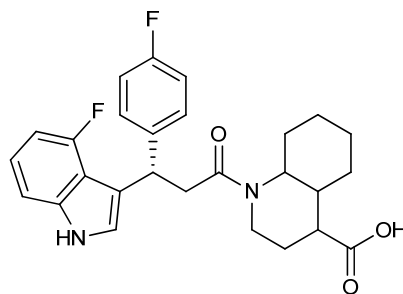
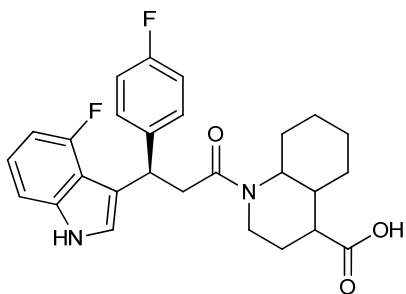
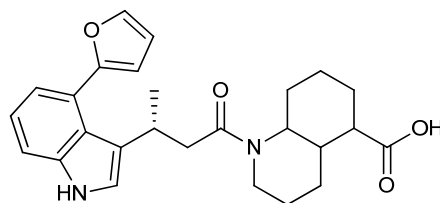
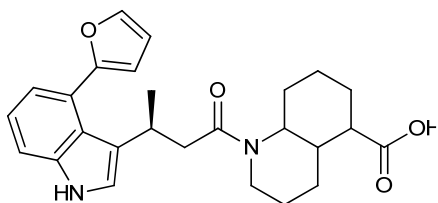
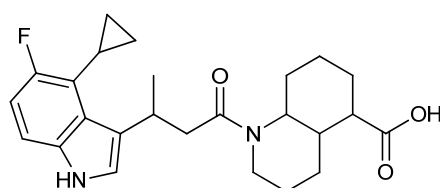
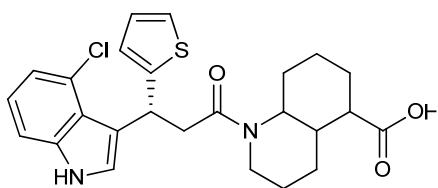
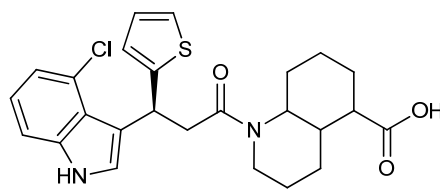
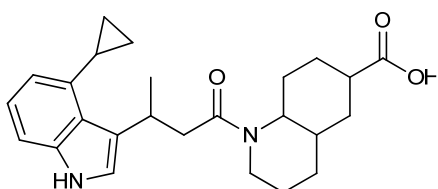
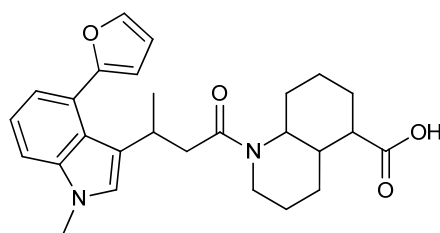
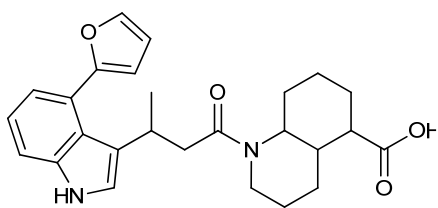


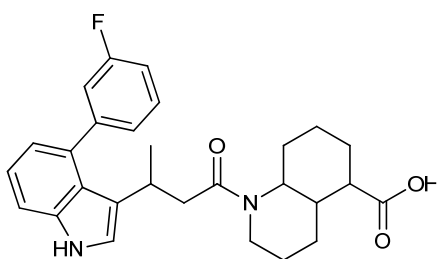
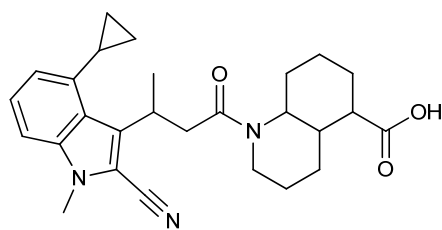
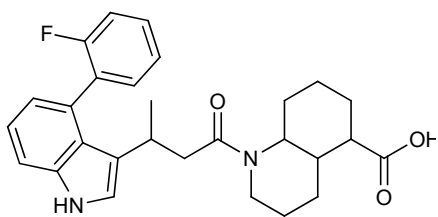
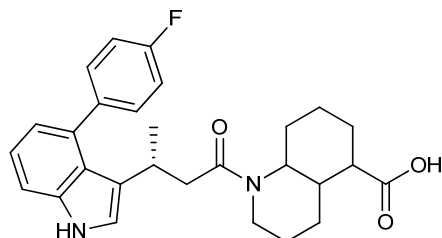
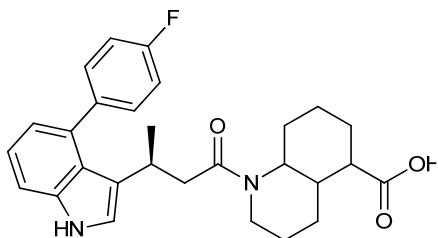
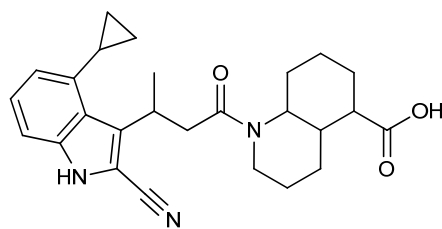
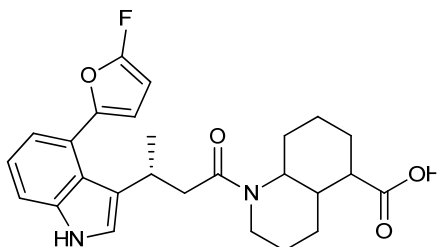
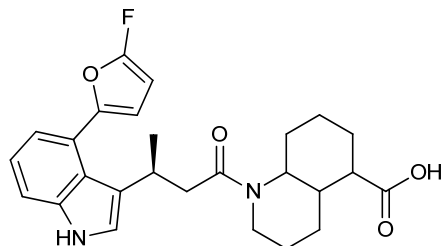
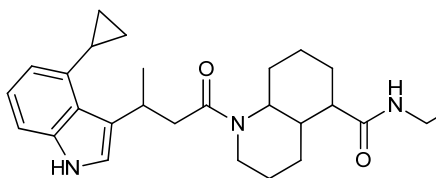
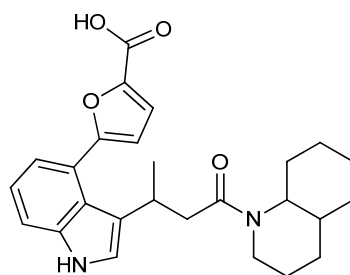
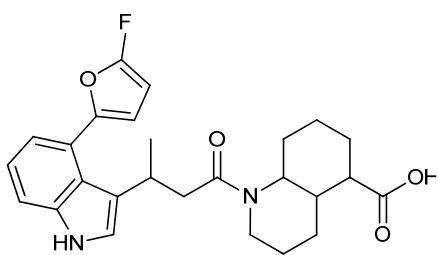


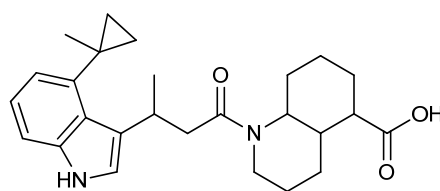
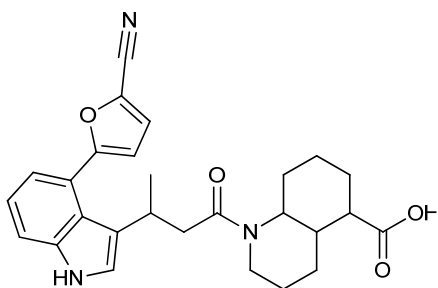
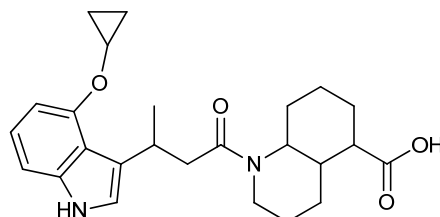
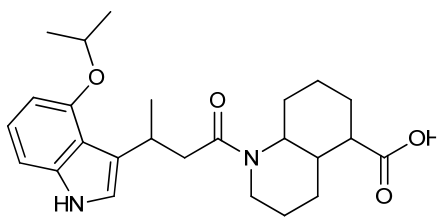
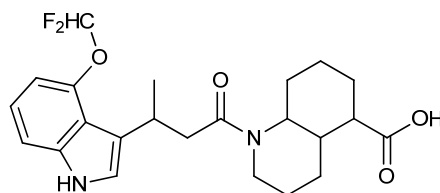
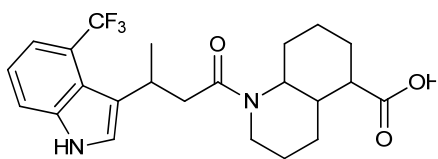
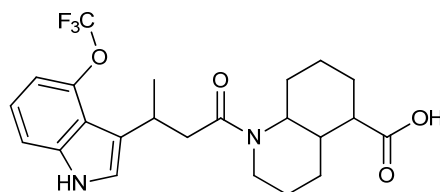
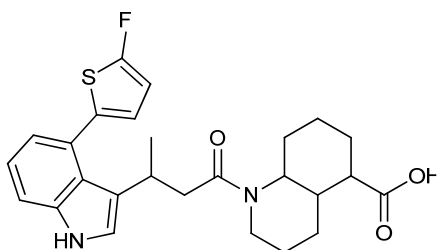
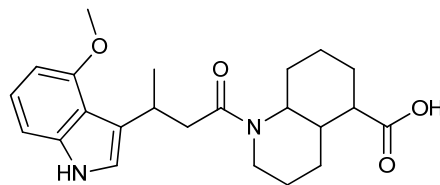
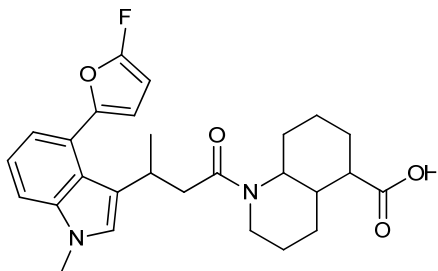
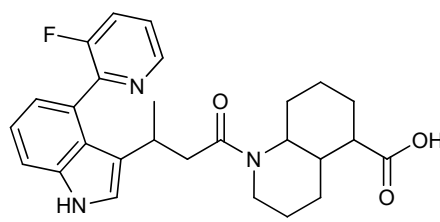
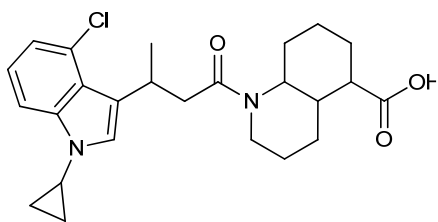


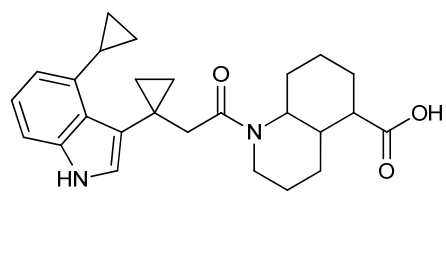
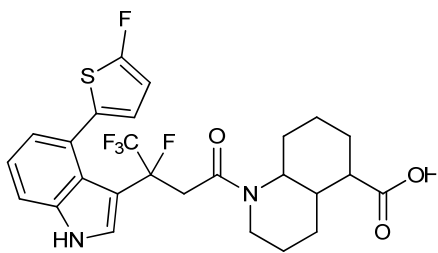
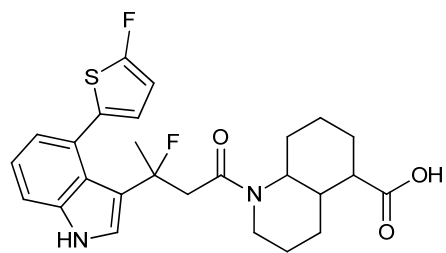
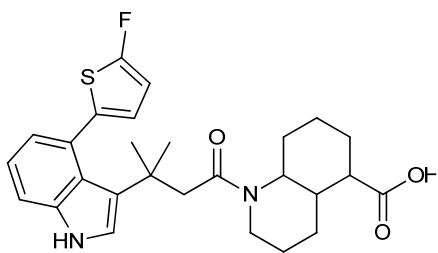
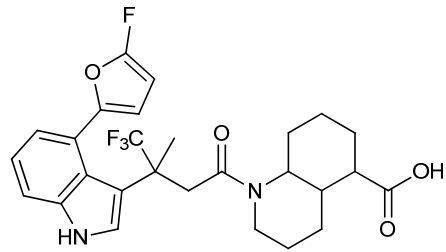
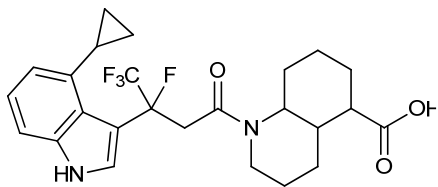
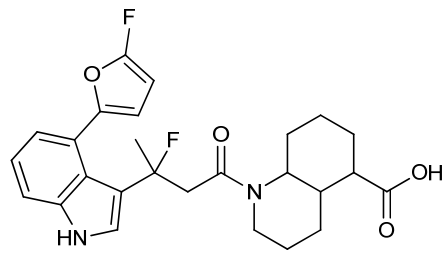
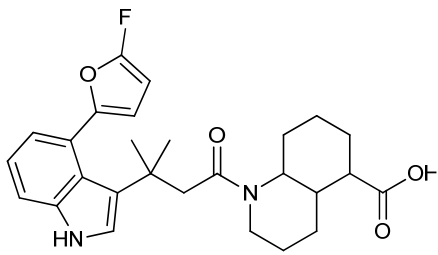
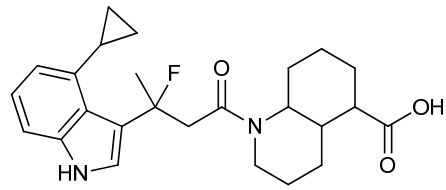
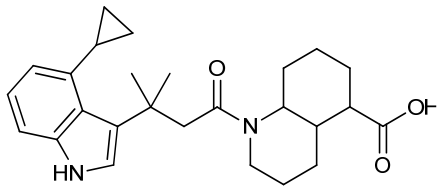
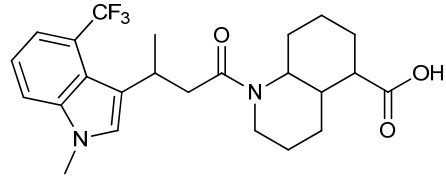
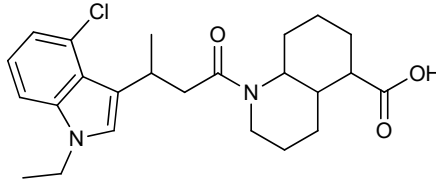
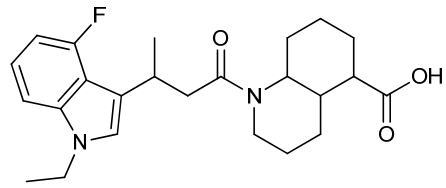
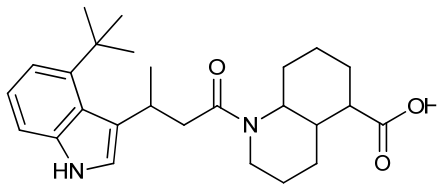


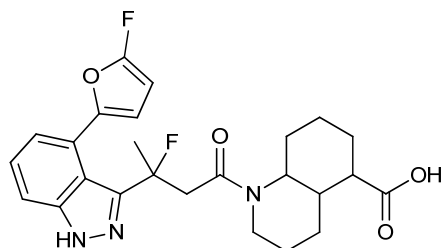
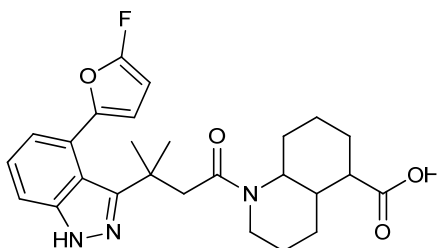
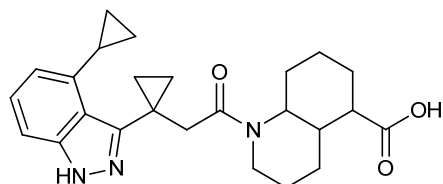
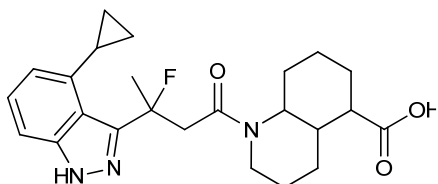
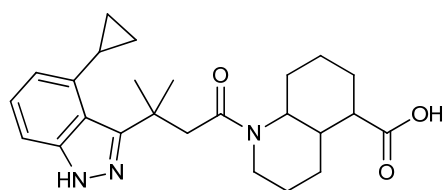
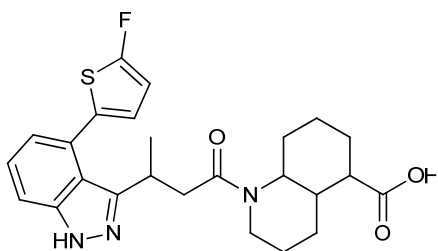
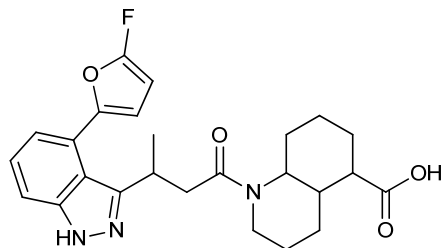
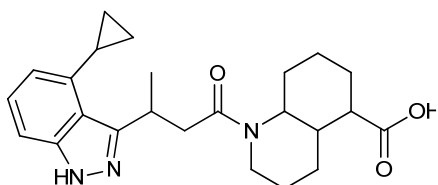
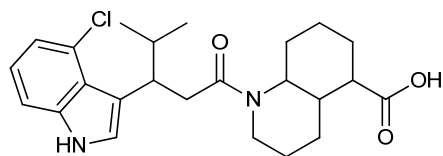
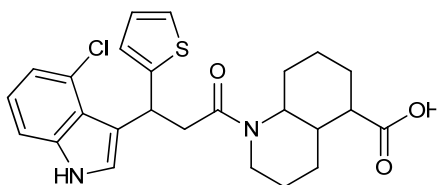
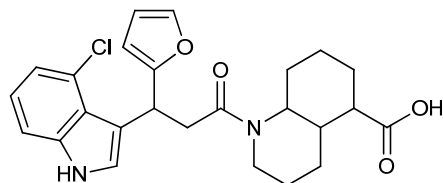
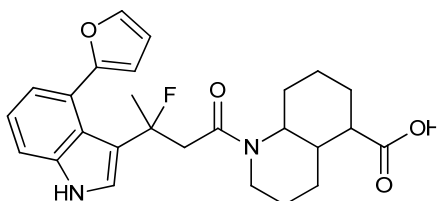
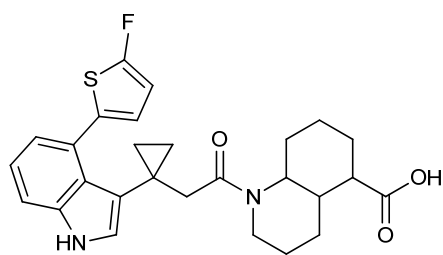
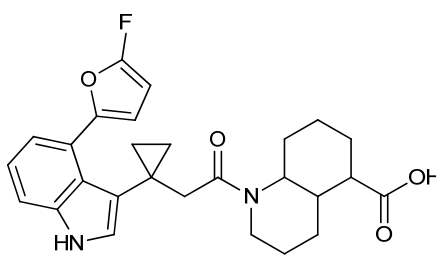


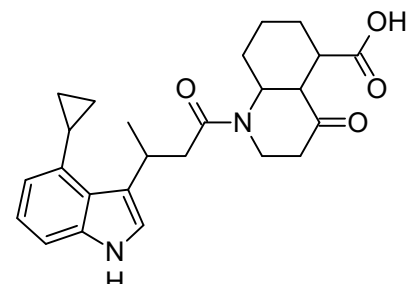
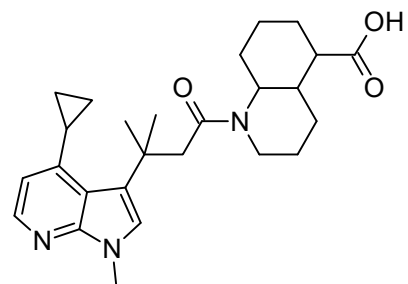
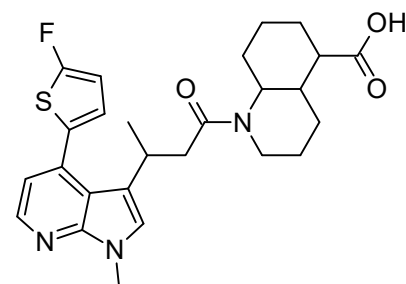
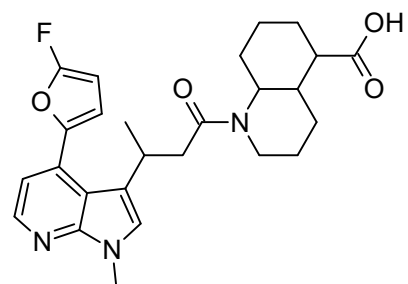
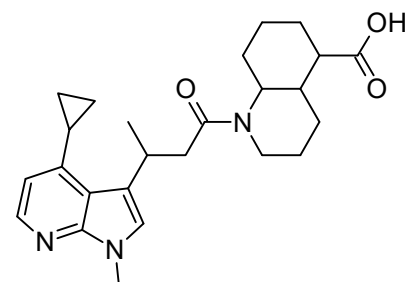
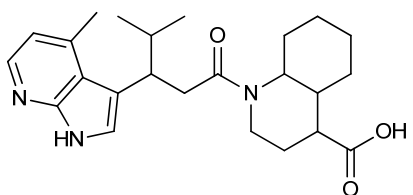
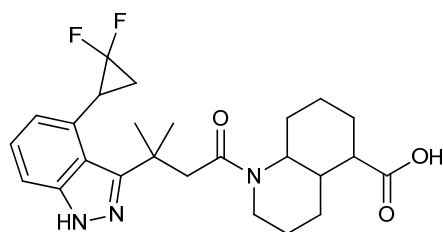
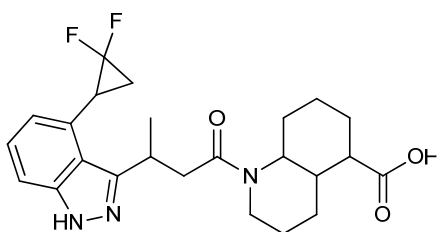
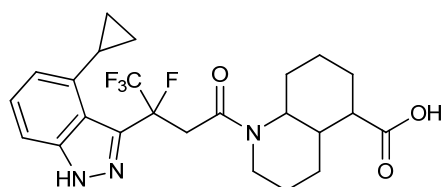
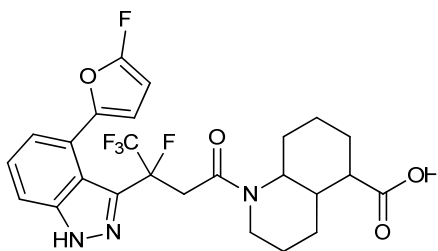
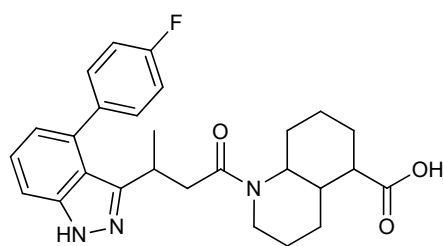
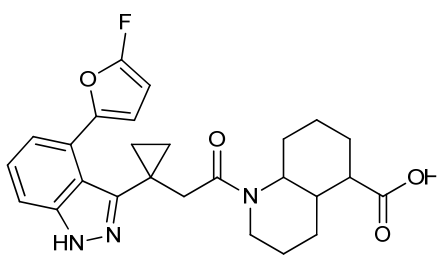


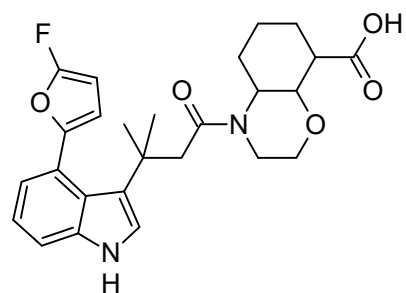
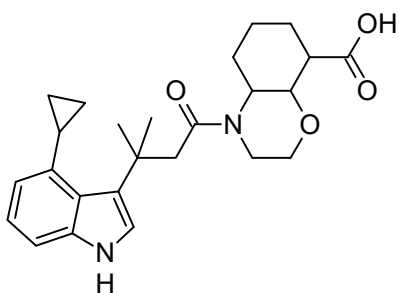
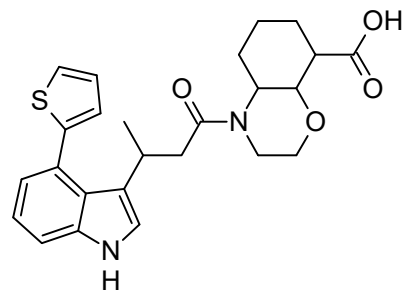
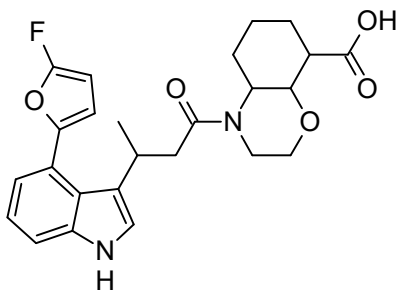
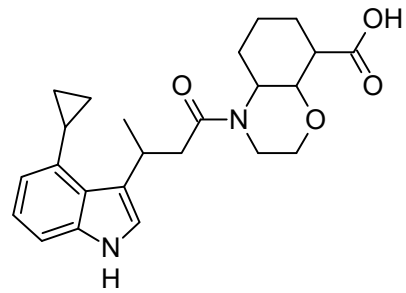
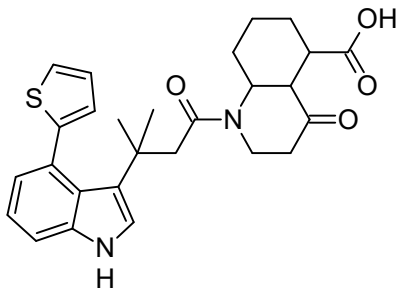
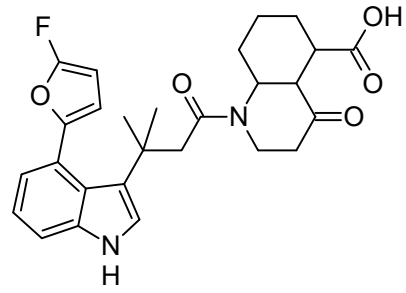
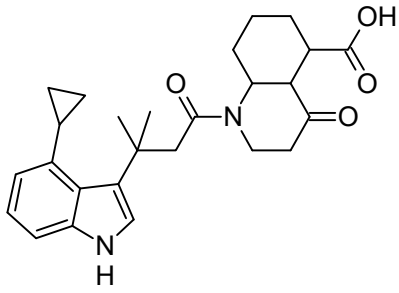
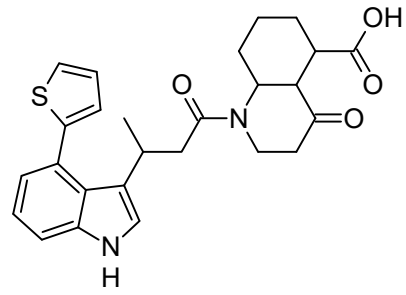
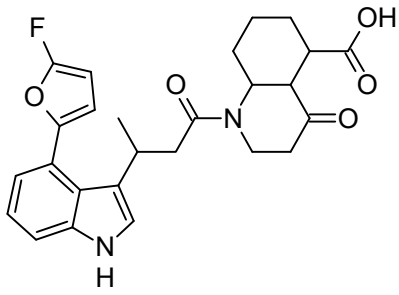


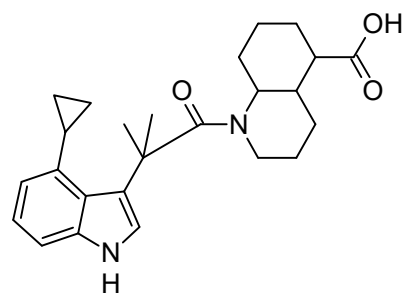
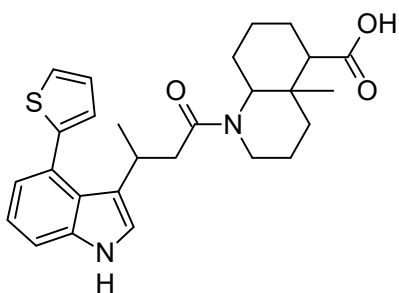
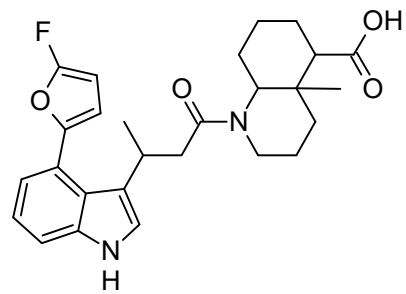
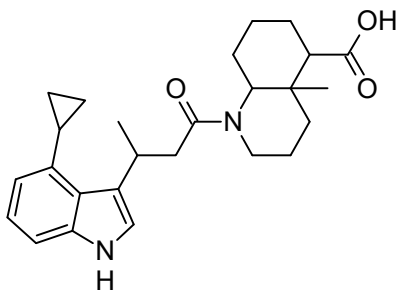
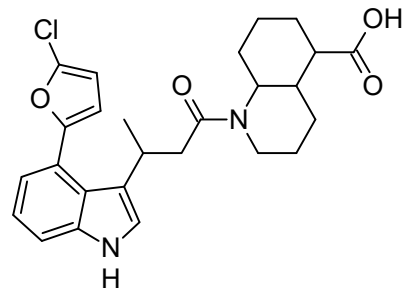
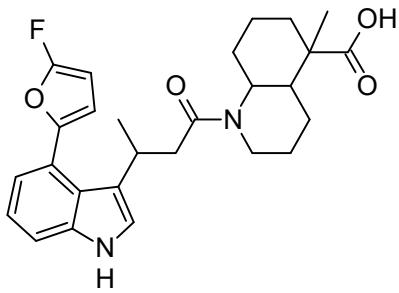
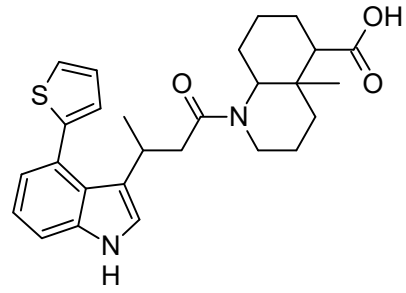
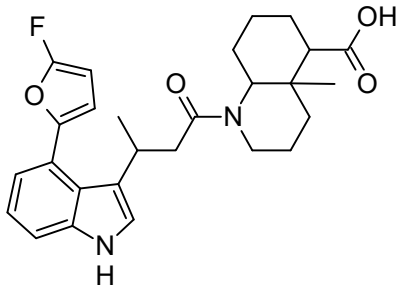
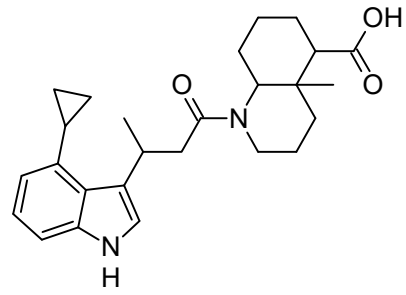
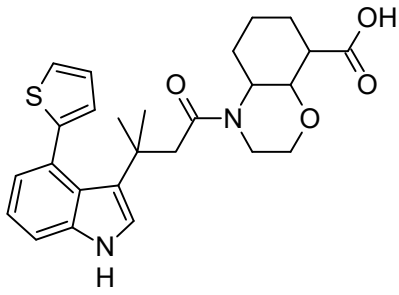


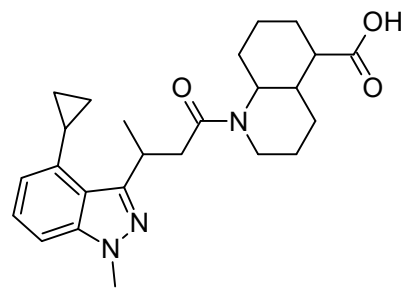
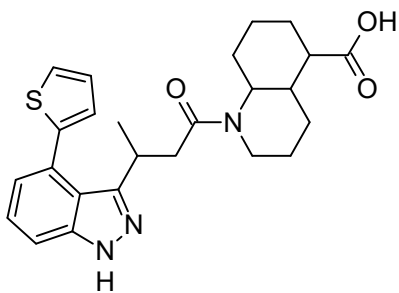
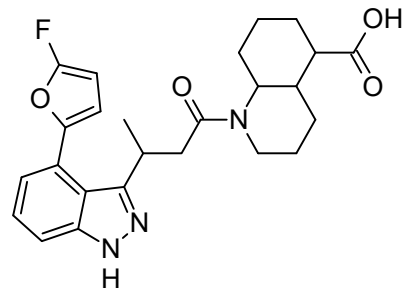
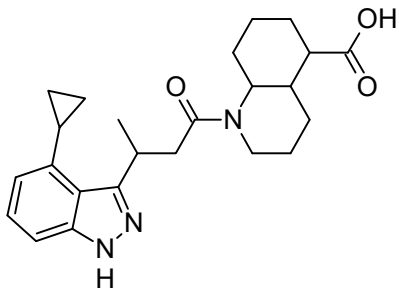
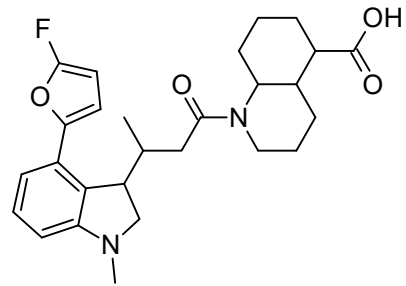
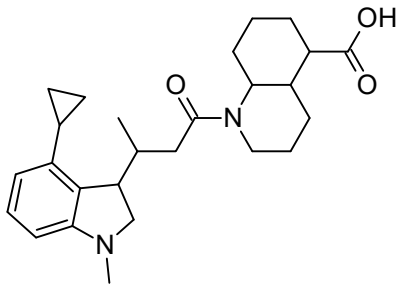
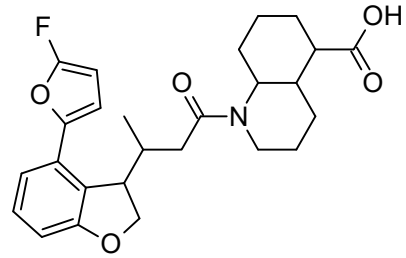
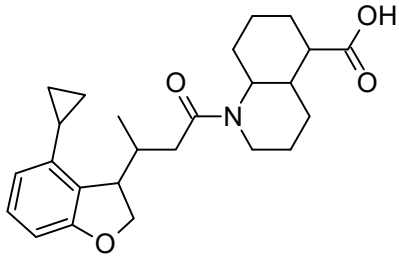
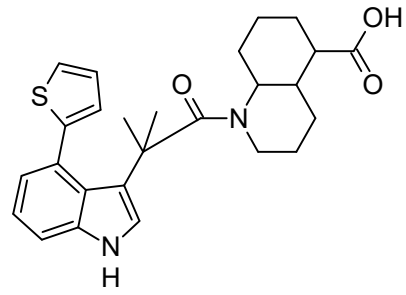
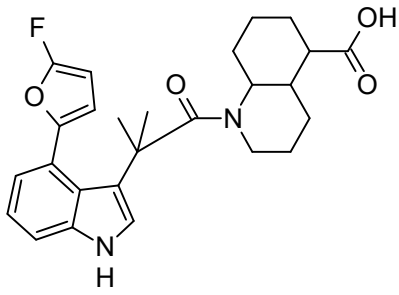


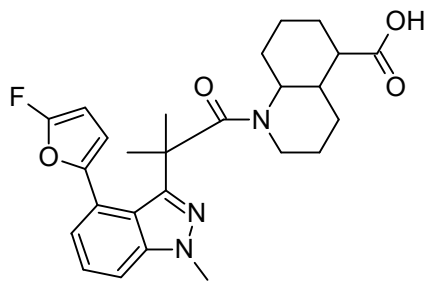
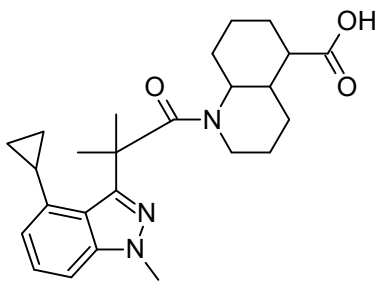
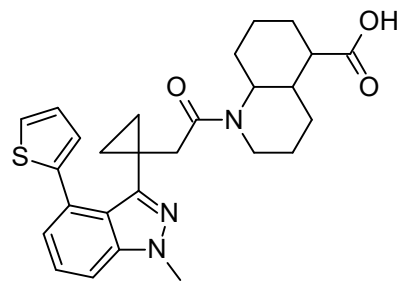
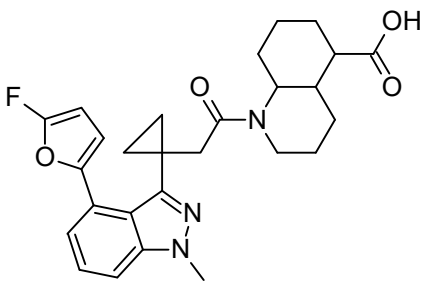
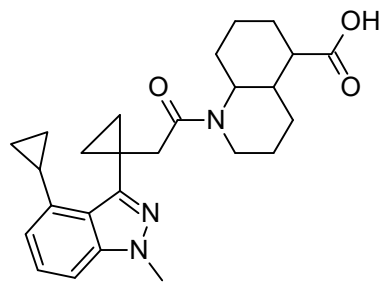
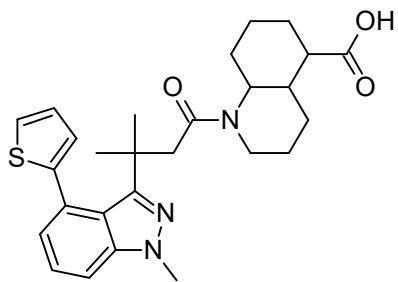
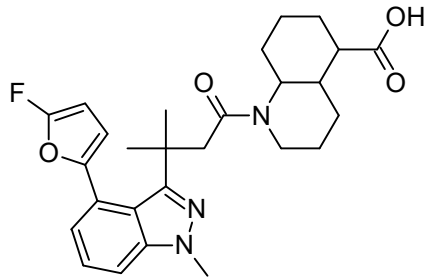
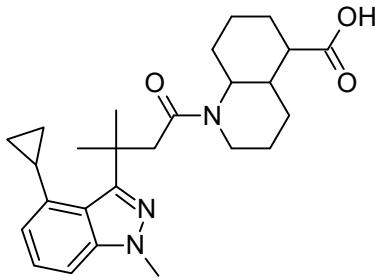
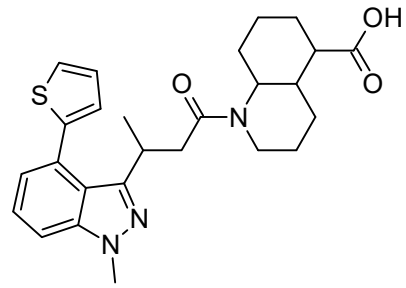
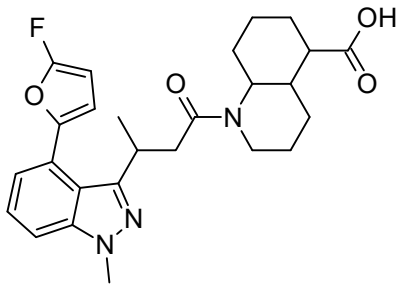


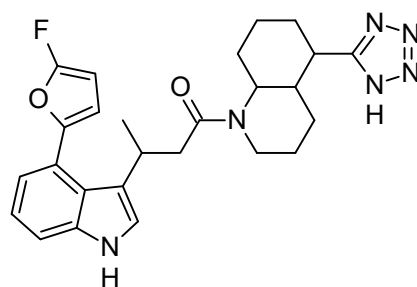
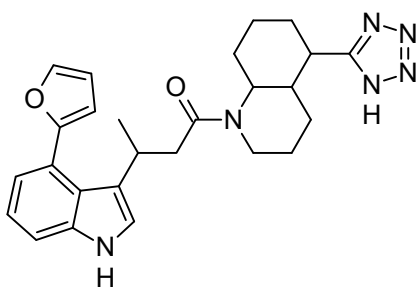
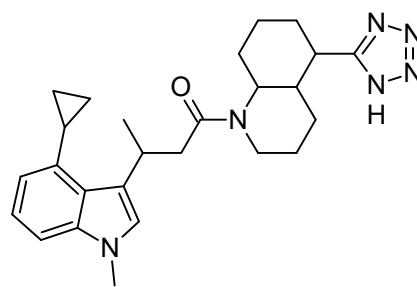
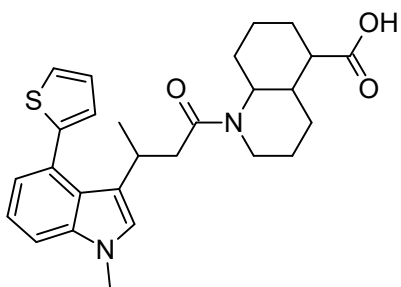
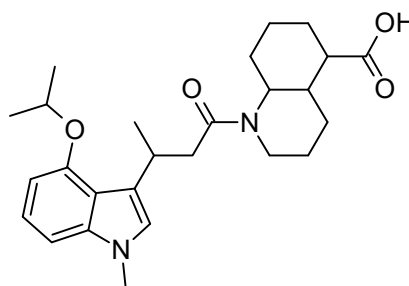
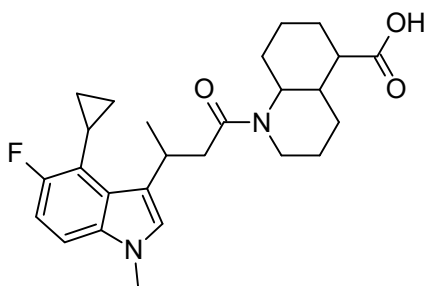
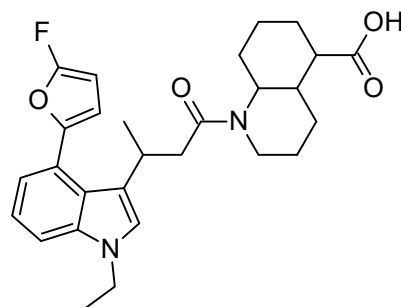
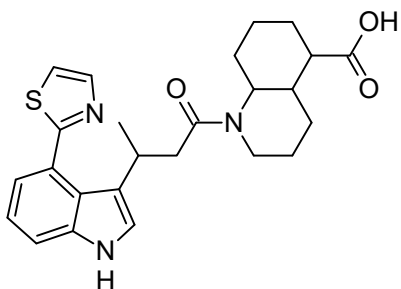
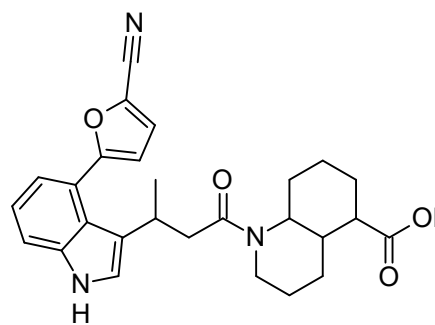
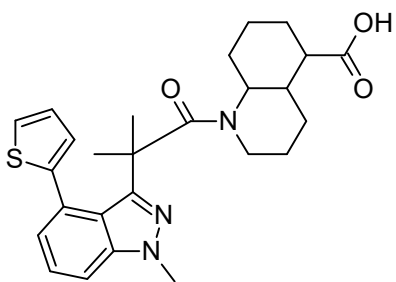


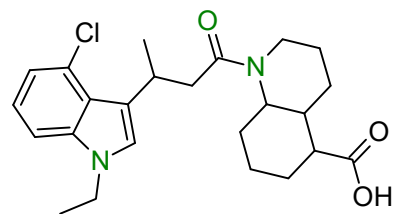
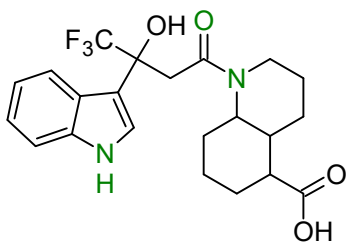
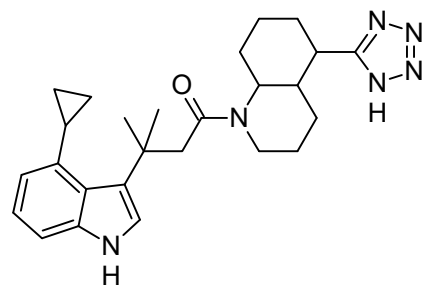
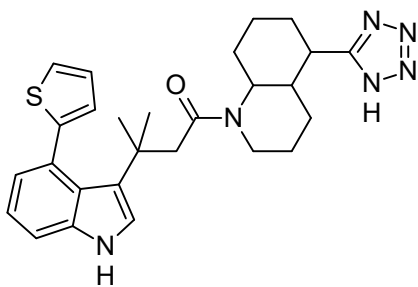
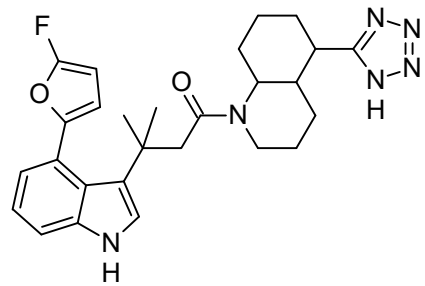
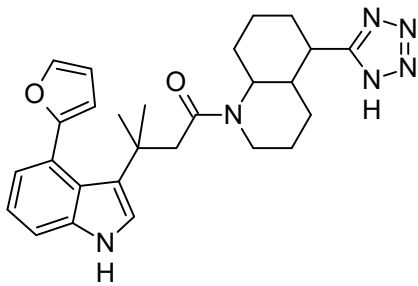
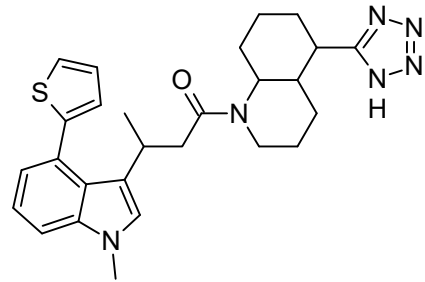
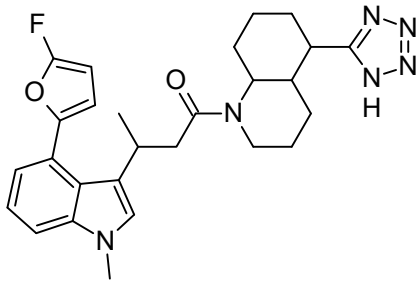
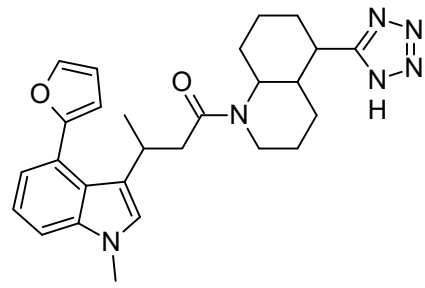
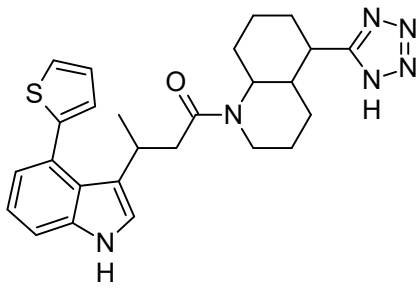


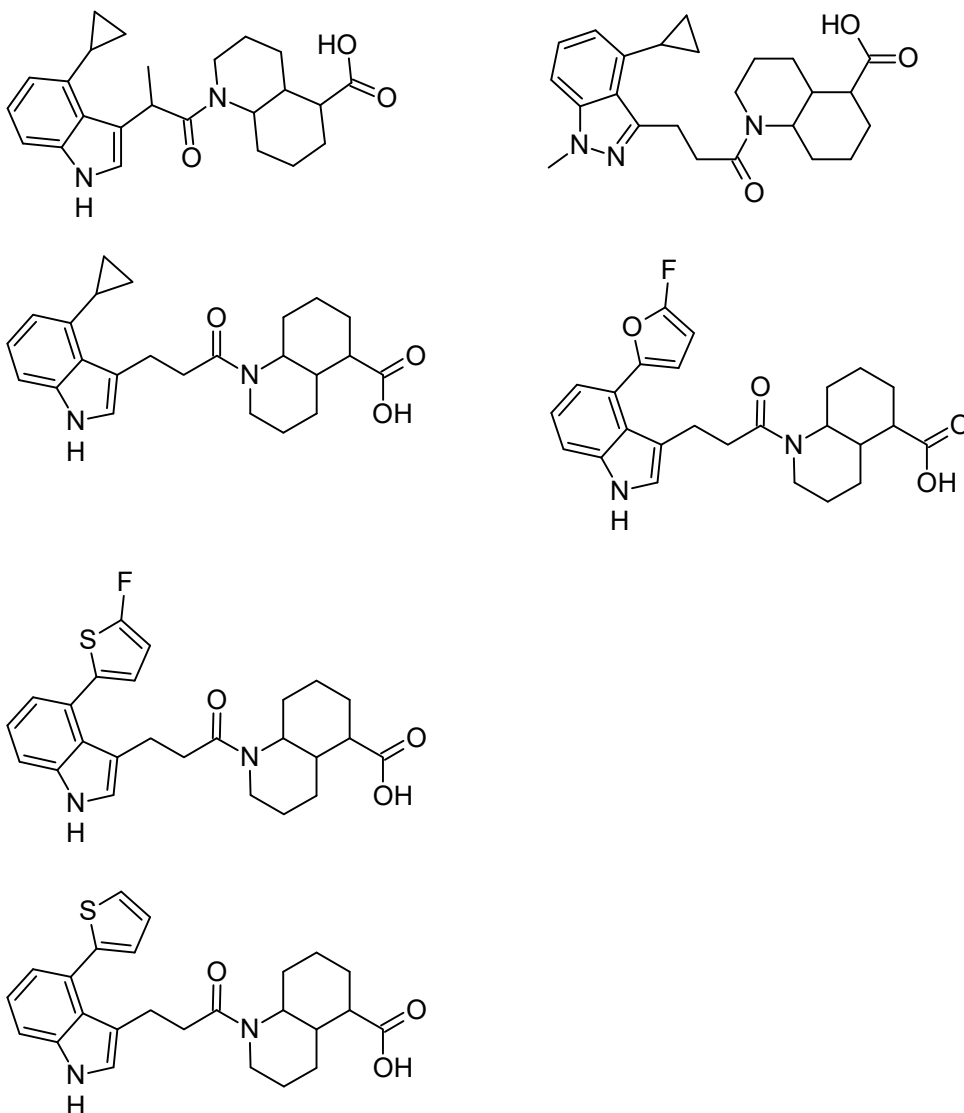












o la sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Los compuestos tienen la capacidad para inhibir 11 β -HSD1. La capacidad para inhibir 11 β -HSD1 puede ser el resultado de los compuestos que actúan directamente y solamente en la 11 β -HSD1 para modular/potenciar la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos pueden actuar al menos parcialmente en otros factores asociados con la actividad de 11 β -HSD1.

5

La inhibición de 11 β -HSD1 puede ser llevada a cabo en cualquier número de formas en la técnica. Por ejemplo si la inhibición de 11 β -HSD1 *in vitro* se desea una cantidad apropiada del compuesto se puede añadir a una solución que contiene el 11 β -HSD1. En las circunstancias se desea inhibir el 11 β -HSD1 en un mamífero, la inhibición de 11 β -HSD1 normalmente conlleva la administración del compuesto a un mamífero que contiene el 11 β -HSD1.

10 En consecuencia los compuestos pueden encontrar un múltiple número de aplicaciones en el cual su habilidad para inhibir la enzima 11 β -HSD1 del tipo mencionado anteriormente puede ser utilizado.

15 En consecuencia los compuestos de la invención sería de esperarse que tenga propiedades terapéuticas útiles, especialmente en relación con la diabetes, hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, retinopatía y otros trastornos oculares, nefropatía, neuropatía, miopatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedades neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos,

síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, Enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, enfermedades virales, y enfermedades inflamatorias.

5 Administración de compuestos dentro de la Fórmula (I) a humanos puede ser por medio de cualquiera de los modos aceptados para la administración enteral así como rectal u oral, o por administración parenteral tales como vía subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser una inyección intravenosa rápida o por medio de infusión constante o intermitente. El compuesto activo se incluye normalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrarle al paciente una dosis efectiva terapéuticamente. En diferentes modalidades el compuesto activador se incluye normalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrarle al paciente una dosis efectiva terapéuticamente. En diferentes modalidades el compuesto activador puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células con proliferación rápida, por ejemplo, tumores cancerígenos, a las células normales.

10 Usando los compuestos de la invención pueden ser administrados en cualquier forma o modo lo que hace el compuesto biodisponible. Un experto en el arte de la preparación de formulaciones puede seleccionar rápidamente la forma y modo apropiado de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la condición que se va a tratar, la etapa de la condición que se va a tratar y otras circunstancias relevantes. Hacemos referencia al lector a *Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995)* para mayor información.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, mientras sean efectivos, son normalmente formulados y administrados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables como estas formas son normalmente más estables, cristalizados más fácilmente y han incrementado la solubilidad.

20 Los compuestos son, sin embargo, normalmente usados en la forma de composiciones farmacéuticas los cuales son formuladas dependiendo del modo deseado de administración. Como en algunas modalidades la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son preparadas de formas bien conocidas en la técnica.

25 La invención en otras modalidades proporciona un paquete o equipo farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal paquete o equipo se puede encontrar un contenedor que tiene una unidad de dosificación del agente(s). Los equipos pueden incluir una composición que comprende un agente efectivo ya sea como para concentrar (incluyendo composiciones liofilizadas), las cuales pueden ser diluidas adicionalmente antes de usarse o se pueden proporcionar la concentración de uso, donde los frascos pueden incluir una o más dosificaciones. Convenientemente, en los equipos, se pueden proporcionar una dosificación en frascos estériles de tal forma que el médico puede usar los frascos directamente, donde los frascos tendrán una cantidad y concentración deseada de agente(s). Asociado con tales contenedores pueden ser diferentes materiales escritos tales como las instrucciones para su uso, un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, los cuales el aviso refleja la aprobación de la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana.

30 Los compuestos de la invención pueden ser usados o administrados en combinación con uno o más fármacos adicionales para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionadas. Los componentes pueden ser administrados en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administra en formulaciones separadas, los compuestos de la invención pueden ser administrados secuencialmente o simultáneamente con otros fármacos.

35 Además de ser capaz para ser administrado en combinación con uno o más fármacos adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados en una terapia de combinación. Cuando éste está hecho, los compuestos son normalmente administrados en combinación entre sí. Así, uno o más de los compuestos de la invención puede ser administrado ya sea simultáneamente (como una preparación de combinación) o secuencialmente con el fin de alcanzar un efecto deseado. Este es especialmente deseable donde el perfil terapéutico de cada uno de los compuestos son diferentes de tal forma que el efecto combinado de dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

40

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención para la inyección parenteral comprenden acuosa estéril farmacéuticamente aceptable o soluciones no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usarse. Los ejemplos de vehículos, diluyentes o solventes acuosos y no acuosos adecuados incluyen , agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato etílico. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales que recubren tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y por el uso de los surfactantes.

10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de diversos agentes anti fúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

15 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en la liberación lenta o sistemas de administración dirigidos tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

20 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o vehículo inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y / o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, 25 ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) solución de agentes retardantes tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes tales como, por ejemplo humectantes, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como arcilla de caolín y bentonita, i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos , lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

35 Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de la incorporación de composiciones que pueden usarse 40 incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma de microencapsulación, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

45 Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, de maíz, germen, oliva, ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, las mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

5 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, y ésteres de sorbitán y de sorbitol de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y las mezclas de los mismos.

10 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, aerosoles, y ungüentos inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampones, o propelentes que puedan ser necesarios.

15 La cantidad de compuesto administrado preferiblemente va a tratar y reducir o aliviar la condición. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por un médico encargado por el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva de un número de factores deben ser considerados incluyendo pero no limitado a, la especie de animal, su tamaño, edad, la salud general y, el trastorno específico presente, la gravedad de la
20 afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos Y otras circunstancias relevantes.

25 Una dosificación preferida será un intervalo de aproximadamente 0.01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de 0.1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de 0.2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, incluso más preferiblemente de 0.2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis adecuada puede administrarse en múltiples sub-dosis por día.

30 El compuesto de la invención también se puede administrar en combinación con (o simultáneamente o secuencialmente con) un adyuvante para aumentar el rendimiento del compuesto. Los adyuvantes adecuados pueden incluir (a) inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes de la insulina; (iv) biguanidas; (c) miméticos de la insulina y la insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de la alfa-glucosidasa; y (f) GLP-1, análogos GLP-1, y agonistas de los receptores GLP-1. Los adyuvantes pueden ser parte de la misma composición, o los adyuvantes pueden administrarse por separado (ya sea simultáneamente o secuencialmente). El orden de la administración de la composición y el adyuvante en general el médico involucrado lo sabe y pueden variar.

35 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los agentes de las diversas modalidades se pueden preparar usando las vías de reacción y los esquemas de síntesis como se describe a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica utilizando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las modalidades se describen en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas
40 se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros agentes de las diversas modalidades. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados se puede realizar con éxito por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Una lista de grupos protectores adecuados en la síntesis orgánica se pueden encontrar en TW Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica será reconocido como que tiene aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diferentes modalidades.

Los reactivos útiles para sintetizar compuestos se pueden obtener o preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica.

Los símbolos, abreviaturas y convenciones en los procesos, esquemas, y ejemplos son compatibles con los utilizados en la literatura científica contemporánea. Específicamente pero no se entiende como una limitación, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a través de toda la especificación.

- g (gramos)
- 5 • L (litros)
- Hz (Hertzios)
- mol (mol)
- TA (temperatura ambiente)
- min (minutos)
- 10 • MeOH (metanol)
- CHCl₃ (cloroformo)
- DCM (diclorometano)
- DMSO (dimetilsulfóxido)
- EtOAc (acetato de etilo)
- 15 • mg (miligramos)
- ml (mililitros)
- MPa (megapascal)
- mM (milimolar)
- MHz (megahertz)
- 20 • h (horas)
- TLC (cromatografía en capa fina)
- EtOH (etanol)
- CDCl₃ (cloroformo deuterado)
- (ácido clorhídrico) HCl
- 25 • DMF (N, N-dimetilformamida)
- THF (tetrahidro furano)
- K₂CO₃ (carbonato de potasio)
- Na₂SO₄ (sulfato de sodio)
- RM (Mezcla de Reacción)
- 30 A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente a menos que se mencione lo contrario.

Todos los disolventes Y reactivos utilizados están comercialmente disponibles y adquiridos de Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem Y Leonid Chemicals.

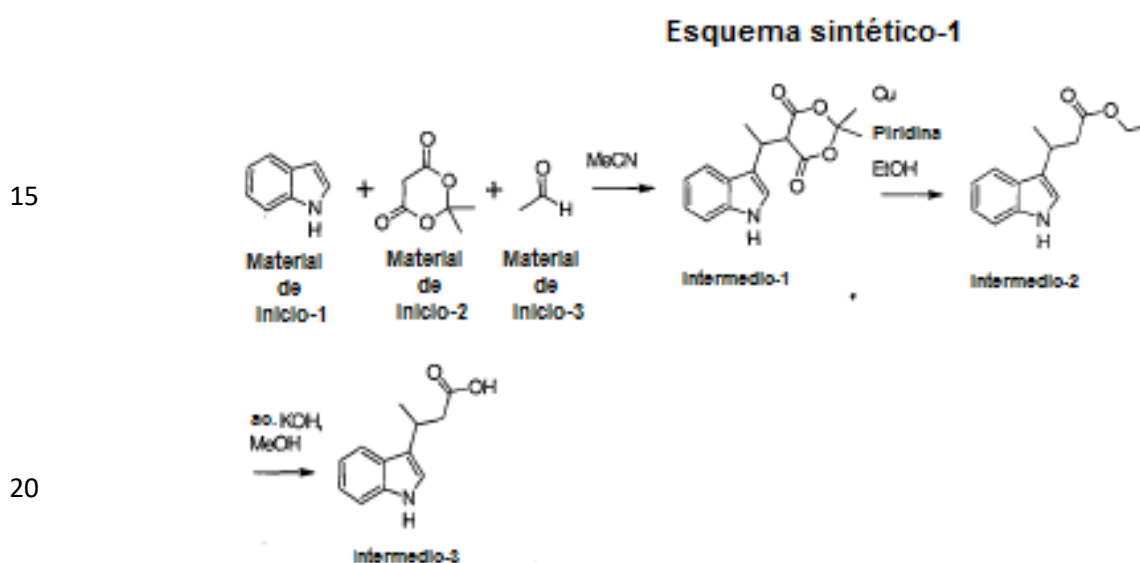
Los espectros de ^1H RMN se registraron en un Bruker AV 300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (simples), d (dobles), t (triplete), q (cuarteto), m (múltiples), o br (amplio).

- 5 Los espectros de masas se obtuvieron en un solo cuádruple 6120 LCMS de Agilent Technologies, usando ya sea ionización química atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI) o en la combinación de estas dos fuentes.

Todas las muestras se ejecutan en el sistema de SHIMADZU con una bomba de AD LC-20, SPD-M20A detector de red de diodos, auto toma muestras SIL-20A.

10 ESQUEMA SINTÉTICO 1

Un esquema para hacer ciertos compuestos de la invención se muestra en el esquema 1 enseguida.



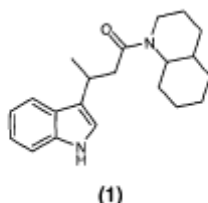
- 25 Síntesis de 5-[1-(1*H*-indol-3-ilo)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio-1): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Material de inicio 1 (4.0g, 34mmol), Material de inicio 2 (4.92, 34 mmol) y Material de inicio 3 (3g, 68mmol) en 75mL de acetonitrilo. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (malla de 230-400) usando éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto (Intermedio 1) se obtuvo como un líquido marrón (2.51g). LC-MS (M-H)⁺ = 286.

- 30 Síntesis de etil 3-(1*H*-indol-3-ilo)butanoato (Intermedio-2): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-1 (2.5g, 8.7 mmol) en 50mL de piridina y 8 ml de etanol. A esta mezcla polvo de cobre (0.4g, 5 mol%) se añadió. Después la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 110°C durante 3 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el disolvente fue eliminado de la masa de reacción y la masa de reacción fue diluida con 100mL de etil acetato, lavada con 50mL 1.5N HCl (2X25mL)
- 35 y solución de salmuera. Después la capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (malla de 230-400) usando Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto (Intermedio 2) se obtuvo como un líquido marrón. (0.380g). LC-MS (M+H)⁺ = 232.

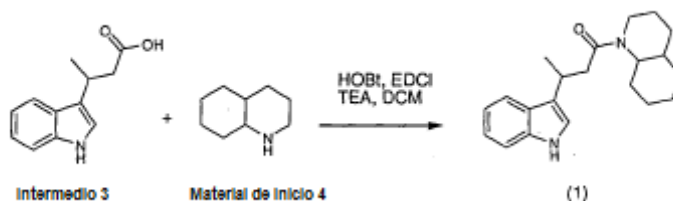
- 40 Síntesis de ácido etil 3-(1*H*-indol-3-ilo)butanoico (Intermedio-3): Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 6mL de metanol y 2 mL de agua. Al intermedio disolvente agitado-2 (0.145g, 0.62mmol) y KOH (0.098g, 2.54mmol) se añadió. Después la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 70°C durante 3 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el disolvente fue eliminado

de la masa de reacción y la masa de reacción fue diluida con 20mL de agua. La capa acuosa resultante después fue lavada con 20 mL de dietiléter. La capa acuosa se acidificó por 1NHCl a f 5.5 y el producto se extrajo con etil acetato y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto (Intermedio 3) se obtuvo como un líquido marrón (0.115g). El producto obtenido anteriormente fue tomado directamente para el siguiente paso sin ninguna purificación.

EJEMPLO 1: el compuesto (1): 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona:

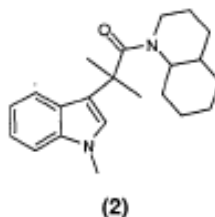


Esquema Sintético-2

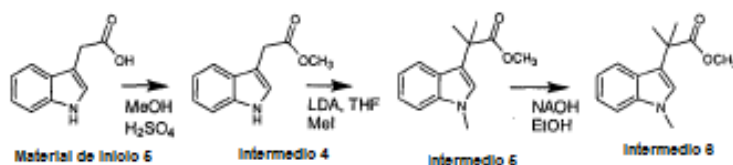


Síntesis del compuesto (1): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-3 (0.115g, 0.56mmol), Material de inicio 4 (0.078g, 0.56mmol), EDCI (0.162g, 0.84mmol), HOBT (0.104g, 0.69mmol) en 8mL de diclorometano y se enfrió a 0°C. Después a la solución agitada trietilamina (0.301mL, 2.0mmol) se añadió. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción fue diluida con 20mL de agua y la capa orgánica se separó. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó mediante 60-120 cromatografía de gel de sílice usando etilacetato de pet-éter como eluyente. El producto final obtenido fue sólido de goma amarillo pálido (0.110 g). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.89(s,1H), 7.59-7.61(m,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.00-7.13(m,2H), 6.94-6.95(d,1H), 4.41-4.60(m,1H), 3.49-3.61(m,2H), 2.46-2.91(m,3H), 0.98-1.71(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; HPLC pureza: 92.84%.

EJEMPLO 2: el compuesto (2): 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona



Esquema Sintético-2



Síntesis de metil 1*H*-indol-3-iloacetato (Intermedio-4): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 15 mL de Metanol. Al solvente agitado Material de inicio-5 (2.0 g, 11.41mmol) se añadió. La mezcla resultante se enfrió a cero grados al que se añadió H_2SO_4 (0.5 mL) concentrado. La mezcla después se agitó

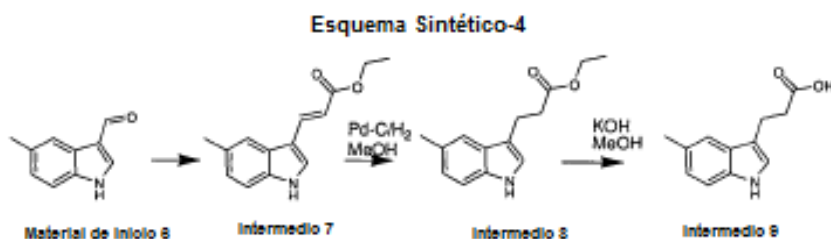
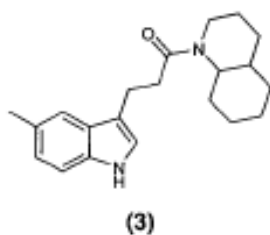
5 a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el solvente de la masa de reacción se eliminó bajo presión reducida. La masa cruda resultante se tomó en Etil acetato (100 mL) y fue lavada con agua (50 mL), Solución de bicarbonato de sodio (100 mL X 2) solución saturada de salmuera (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después el solvente fue removido bajo presión reducida. El producto fue obtenido como jarabe marrón. (2.1g). LC-MS (M+H)⁺ = 190.2.

10 Síntesis de metil 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanoato (Intermedio-5): Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 10mL de THF seco. Al solvente agitado, diisopropilo amina (401.12 mg, 3.964mmol) se añadió y la solución resultante se enfrió a -78 grados. además, n-BuLi (2.5 mL, 3.964mmol) se añadió a esta y se agito durante 1 hora a 0°C. Una vez más la solución resultante se enfrió a -78
15 grados a la que Intermedio-4 (150 mg, 0.7928 mmol) se añadió y se agitó durante 1 hora. Después Yoduro de metilo se añadió y la masa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con cloruro de amonio saturado y se extrajo usando EtOAc (100 mLX3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera y se secó y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. el compuesto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (mallas de 120) usando éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto fue obtenido como jarabe marrón. (150mg). LC-MS (M+H)⁺ = 232.2.

20 Síntesis de ácido 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-6): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con THF 5 mL. Al solvente agitado Intermedio-5 (150 mg, 0.6485 mmol) se añadió seguido por la adición de NaOH (77.82 mg; 1.945 mmol), y mezcla de agua-metanol (1 mL, 1:1). La masa resultante se calentó a 70°C durante 4 horas. Después de completar la reacción, el solvente de la masa de reacción fue eliminado bajo presión reducida. La masa cruda fue tratada con agua y lavada con éter (50 mL X 3). La solución acuosa resultante fue acidificada a f = 1 a 2 usando 1N HCl y se extrajo con DCM (50 mL X 3). Las capas de DCM combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente fue eliminado bajo presión reducida para arrojar Intermedio-6 como un sólido marrón (85mg). LC-MS (M+H)⁺ = 218.2.

25 Síntesis del compuesto (2): el compuesto (2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó usando columna de gel de sílice en donde Éter de petróleo: Etil acetato se usó como eluyente para obtener el
30 compuesto (2). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 7.43-7.48(m,1H), 7.18-7.21(d,1H), 7.09-7.14(t,1H), 6.92-6.97(t,1H), 6.75-6.80(d,1H), 4.50-4.75(m,1H), 3.57-3.98(m,4H), 2.28-2.45(m,1H), 1.47-1.58(m,8H), 1.37-1.40(m,6H), 0.94-1.09(m,5H). LC-MS (M+H)⁺ = 339.2; HPLC pureza: 98.09%.

EJEMPLO 3: 3-(5-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (3)



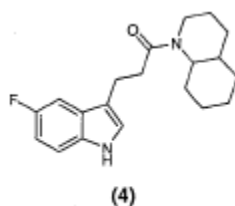
Síntesis de etil (2E)-3-(5-metil-1H-indol-3-ilo)prop-2-enoato (Intermedio-7): Trietilfosenoacetato (9.4 mmol) se tomó en THF (20 mL) al que NaH (60%) se añadió por porciones a -5°C. La masa de reacción así obtenida se mantuvo a la misma temperatura durante 45 min. A esto el Material de inicio-6 (750 mg, 4.7 mmol) se añadió y la masa de reacción resultante se agitó a TA durante 24 horas. Después la masa de reacción se diluyó con etil acetato y la capa orgánica se separó y la capa orgánica separada fue lavada con NaHCO₃ saturado, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El producto crudo así obtenido se purificó mediante gel de sílice 60-120 usando hexanos: EtOAc como eluyente para arrojar Intermedio 7 (490 mg). LC-MS (M+H)⁺ = 230.

Síntesis de etil 3-(5-metil-1H-indol-3-ilo)propanoato (Intermedio-8): Intermedio-7 (1.31 g, 5.6 mmol) se tomó en MeOH (25 mL) al que 10%Pd/C (150 mg) se añadió. La masa de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ (0.1723368 MPa) durante 10 horas. Además la masa de reacción así obtenida se filtró mediante lecho de celita y fue concentrada para arrojar Intermedio-8 (820 mg). LC-MS (M+H)⁺ = 232.

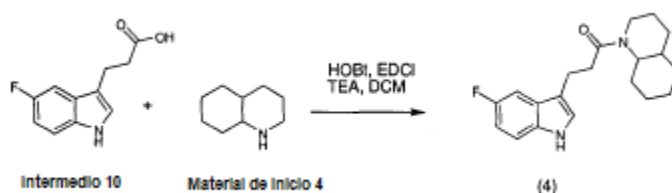
Síntesis de ácido 3-(5-metil-1H-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-9): Intermedio -8 (600mg, 2.5mmol) se tomó en MeOH (8 mL) al que KOH (500 mg, 9.0 mmol) y 1mL de agua se añadió. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y después diluida con agua. La mezcla resultante acidificada (f = 1 a 2) con 1N HCl, se extrajo con EtOAc y después concentrada para arrojar Intermedio-9 (430 mg). LC-MS (M+H)⁺ = 204.

Síntesis de (3): el compuesto (3) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (3). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 7.90(s,1H), 7.31- 7.34(d,1H), 7.15-7.18(m,1H), 6.92-6.95(m,2H), 4.30-4.40(m,1H), 3.30-3.60(m,1H), 2.45-3.06(m,5H), 2.38-2.39(d,3H), 1.18-1.77(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; HPLC pureza: 95.93%.

EJEMPLO 4: 3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2H)-ilo)propan-1-ona ((4))

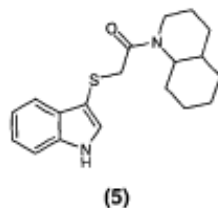


Esquema Sintético-5

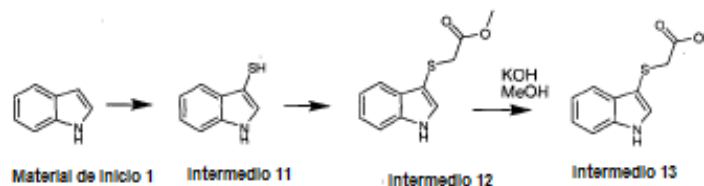


Síntesis de ácido 3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-10): Intermedio-10 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

Síntesis del compuesto (4): el compuesto (4) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (4). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.55(s,1H), 7.17-7.18(d,2H), 6.96(s,1H), 6.80-6.85(t,1H), 4.43-4.57(m,1H), 3.41-3.58(m,1H), 2.44-3.03(m,5H), 0.99-1.94(m,13 H). LC-MS (M+H)⁺ = 329.1; HPLC pureza: 96.44%.

EJEMPLO 5: 2-(1*H*-indol-3-ilosulfanilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona (5)

Esquema Sintético-6



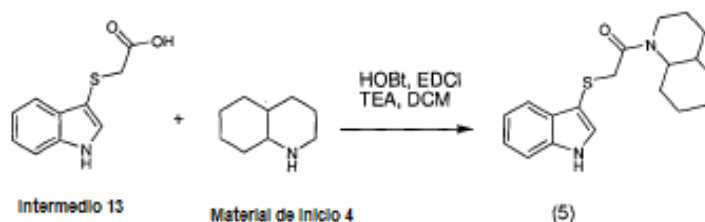
15 Síntesis de 1*H*-indole-3-tiol (Intermedio-11): Una solución agitada de Material de inicio-1 (2.93 g, 25.0 mmol) y tiourea (1.9 g, 25.0 mmol) en metanol (50 ml) se trató con una mezcla de yodo (6.35g, 25.0 mmol) y KI (4.17 g, 25.0 mmol) en agua (25 ml), se agitó durante 1 hora, se filtró a través de un tapón de algodón, concentrada en vacío para eliminar el metanol y 1/3 de agua, y se filtró la solución concentrada otra vez. La torta de filtrado sólido se calienta con 2M NaOH (50 ml) a 85°C. Durante 30 min, se enfrió y se filtró. El filtro se acidifica con HCl conc. a f= 1 y se filtra. Esta torta de filtrado se seca bajo una corriente de nitrógeno para obtener el Intermedio-11 como un sólido color crema (900 mg).

20 Síntesis de metil (1*H*-indol-3-ilosulfanilo)acetato (Intermedio-12): Carbonato de potasio anhidro (2.1g, 15.9 mmol) se añadió a una solución de Intermedio-11 (0.8 g, 5.3 mmol) y etil 2-cloroacetato (0.96 ml, 5.3 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró y fue concentrada bajo vacío. Agua se añadió a la masa de reacción y se extrajo con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre (MgSO₄) y se concentraron a un material de goma cruda, que se purificó por cromatografía de columna usando hexano: etil acetato (1:9) para arrojar Intermedio-12 (300 mg).

25 Síntesis de ácido (1*H*-indol-3-ilosulfanilo)acético (Intermedio-13): Una mezcla de (1*H*- Intermedio-12 (0.30g, 1.27 mmol), 10% solución acuosa de hidróxido de sodio (5 ml) y metanol (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue supervisada por TLC y LC-MS. Después la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. La capa acuosa fue lavada dos veces con DCM para eliminar impurezas orgánicas y después fue acidificada con HCl concentrado. Un sólido blanco así formado se aisló por extracción y el disolvente se eliminó bajo alto vacío. La masa de reacción cruda se purificó por cromatografía de columna usando etilacetato:hexano (1:1) como eluyente para arrojar Intermedio-13 (170 mg).

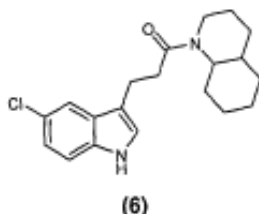
30

Esquema Sintético-7

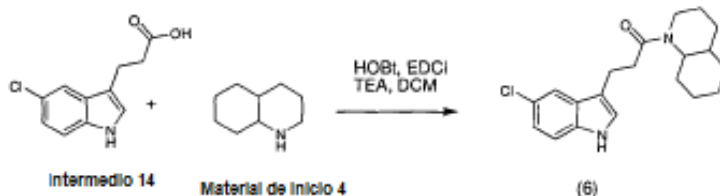


Síntesis del compuesto (5): el compuesto (5) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (5). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 8.78-8.96(d,1H), 7.73-7.76(m,1H), 7.37(s,2H), 7.00-7.06(m,2H), 4.23-4.64(m,1H), 3.41-3.85(m,3H), 2.26-3.41(m,3H), 1.25-1.72(m,11H). LC-MS (M+H) $^+$ = 329.1; HPLC pureza: 98.84%.

EJEMPLO 6: 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (6)



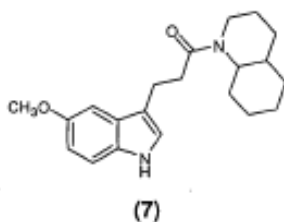
Esquema Sintético-8



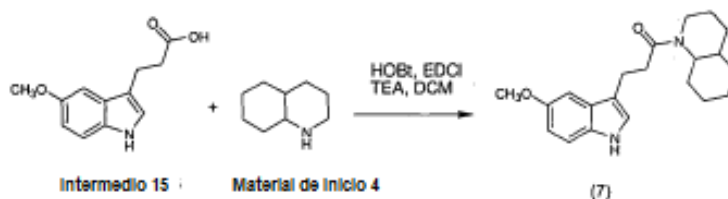
Síntesis de ácido 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-14): Intermedio-14 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

Síntesis del compuesto (6): el compuesto (6) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (6). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 8.05(s,1H), 7.48-7.51(m,1H), 7.17-7.21(m,1H), 7.03-7.08(m,1H), 6.99(s,1H), 4.43-4.61(m,1H), 3.45-3.59(m,1H), 2.96-3.04(m,2H), 2.45-2.93(m,3H), 1.21-1.66(m,13H). LC-MS (M+H) $^+$ = 345.2; HPLC pureza: 89.78%.

EJEMPLO 7: 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona



Esquema Sintético-9

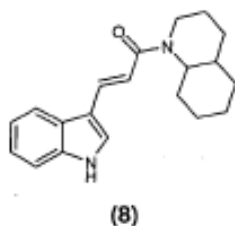


Síntesis de ácido 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-15): Intermedio-15 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

5 Síntesis del compuesto (7): el compuesto (7) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (7). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.19(s,1H), 7.22-7.25(m,1H), 7.04-7.05(d,1H), 6.98(s,1H), 6.82-6.86(m,1H), 4.48-4.75(m,1H), 3.82(s,3H), 3.48-3.72(m,1H), 3.04-3.13(m,2H), 2.74-2.95(m,1H), 2.56-2.72(m,3H), 1.55- 1.79(m,6H), 1.20-1.49(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; HPLC pureza: 98.01%.

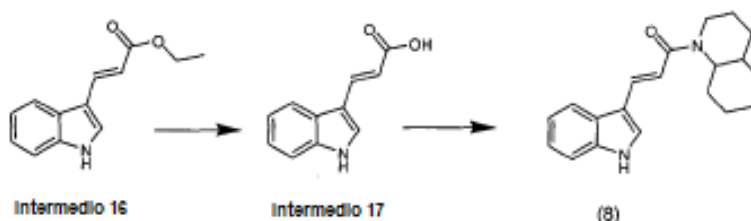
EJEMPLO 8: (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)prop-2-en-1-ona (8)

10



Esquema Sintético-10

15



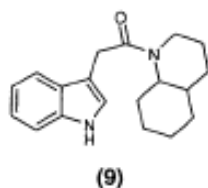
20

Síntesis de etil (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-ilo)prop-2-enoato (Intermedio-16): Intermedio-16 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-7 (Esquema 4).

Síntesis de ácido (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-ilo)prop-2-enoico (Intermedio-17): Intermedio-17 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

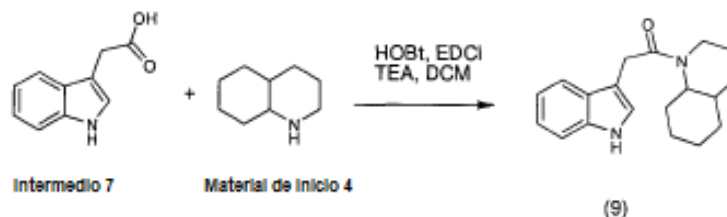
25 Síntesis del compuesto (8): el compuesto (8) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (8). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.50(s,1H), 7.80-7.88(m,3H), 7.34-7.38(m,2H), 6.78-6.89(m,2H), 4.55-4.76(m,1H), 3.89-254.18(m,1H), 3.05-3.48(m,1H), 2.06-2.71(m,1H), 1.29-1.81(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 309.1; HPLC pureza: 98.83%.

30

EJEMPLO 9: 2-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona (9)

5

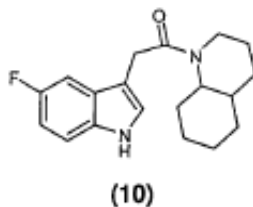
Esquema Sintético-11 |



10

Síntesis del compuesto (9): el compuesto (9) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (9). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.20(s,1H),7.61-7.63(d,1H),7.34-7.36(d,1H), 7.05-7.21(m,3H), 4.57-4.73(m,1H), 3.69-3.88(m,3H), 3.10-3.50(m,1H), 2.60-3.00(m,1H), 1.01-1.90(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 297.3; HPLC pureza: 98.39%.

15

EJEMPLO 10: 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona (10)

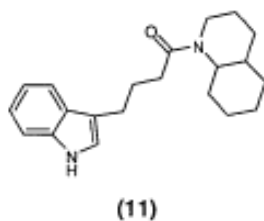
20

Síntesis del compuesto (10): el compuesto (10) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (10). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.45(s,1H),7.20-7.30(m,2H), 7.00-7.15(d,1H), 6.95(m,1H), 4.53-4.73(m,1H), 3.64-3.91(m,2H), 2.60-3.03(m,1H), 1.29-1.84(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 315.1; HPLC pureza: 89.32%.

25

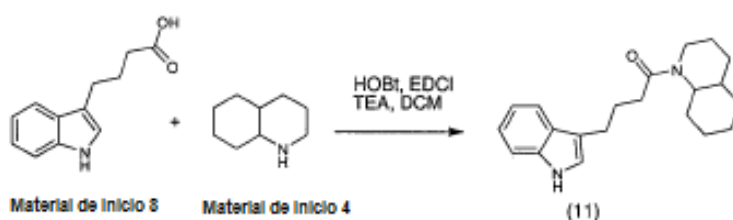
EJEMPLO 11: 4-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (11)

5



Esquema Sintético-12

10

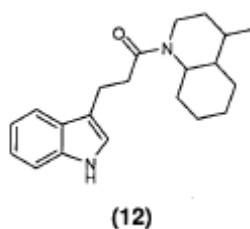


Síntesis del compuesto (11): el compuesto (11) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo : Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (11). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.04(s,1H), 7.59-7.62(d,1H), 7.34-7.36(d,1H), 7.07-7.20(m,2H), 7.00(s,1H), 4.48-4.75(m,1H), 3.48-3.62(m,1H), 2.88-3.15(m,1H), 2.80-2.85(m,2H), 2.31-2.52(m,2H), 2.02-2.11(m,2H), 1.51-1.80(m,7H), 1.23-1.38(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; HPLC pureza: 91.10%.

15

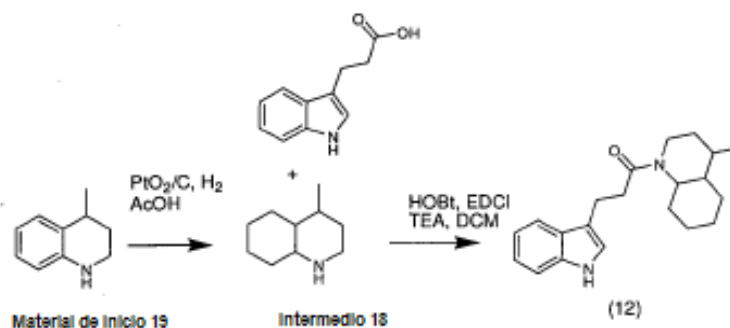
EJEMPLO 12: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(4-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona(HS_A_287)(12)

20



Esquema Sintético-13

25



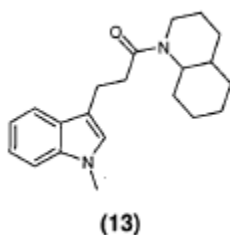
30

Síntesis de 4-metildecahidroquinolina (Intermedio-18): A una solución de Material de inicio-9 (1 g, 6.9 mmol) en 15 mL de ácido acético, PtO₂ (0.793 g, 3.5 mmol) se añadió bajo atmósfera de N₂. El gas N₂ se purgó durante 5 min y después se desgasificó (dos veces). Esta mezcla de reacción después fue mantenida bajo atmósfera de hidrógeno a 0.413685 MPa durante 12 horas. La mezcla se filtró y basificó con solución al 10% de NaOH, se extrajo con EtOAc y se concentró para arrojar el Intermedio-18 (700mg).

35

Síntesis del compuesto (12): el compuesto (12) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo : etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (12). ^1H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.03(s,1H), 7.61-7.63(d,1H), 7.34-7.37(d,1H), 7.09-7.21(m,2H), 7.04(s,1H), 4.00(m,1H), 3.11-3.16(t,2H), 2.97(m,1H), 2.61-2.81(m,2H), 1.28-1.84(m,13H), 1.11-1.13(d,3H). LC-MS (M+H)⁺= 325.2; HPLC pureza: 99.15%.

EJEMPLO 13: 3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona

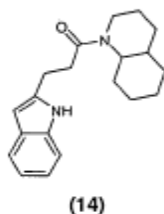


Esquema Sintético-14

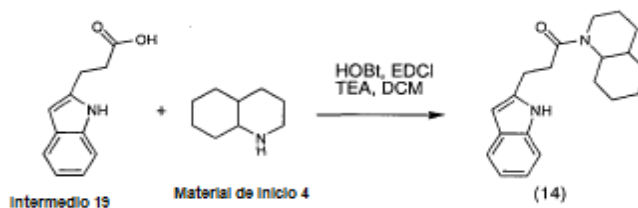


20 Síntesis de (13): 18-corona-6 éter (30mg) y óxido de potasio terciario butilo (108 mg, 0.9mmol) se tomó en benceno a 4°C. A esta mezcla (96) (250mg, 0.8mmol) se añadió. La masa de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y además se enfrió a 0°C. A esto, yoduro de metilo (171 mg, 1.2mmol) disuelto en benceno se añadió. Esta mezcla de reacción fue después agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla fue filtrada mediante celita y concentrada. El material crudo resultante se purificó mediante usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar (13) (156mg). ^1H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.48-7.52(m,1H), 6.97-7.18(m,3H), 6.78(s,1H), 4.42-4.60(m,1H), 3.60(s,3H), 3.37-3.54(m,1H), 2.99-3.05(m,2H), 2.49-2.74(m,3H), 0.99-1.52(m,13H). LC-MS (M+H)⁺= 325.2; HPLC pureza: 98.37%.

25 EJEMPLO 14: 3-(1*H*-indol-2-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (14)



Esquema Sintético-15

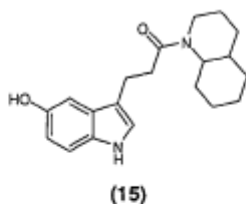


Síntesis de ácido 3-(1*H*-indol-2-ilo)propanoico (Intermedio-19): Intermedio-19 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

5 Síntesis del compuesto (14): el compuesto (14) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (14). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 9.28(s,1H), 7.41-7.43(d,1H), 7.21-7.24(d,1H), 6.92-7.03(m,2H), 6.11(s,1H), 4.50-4.63(m,1H), 3.43-3.63(m,1H), 2.50-3.02(m,5H), 1.16-1.67(m,13H). LC-MS (M+H)⁺= 311.2; HPLC pureza: 99.23%.

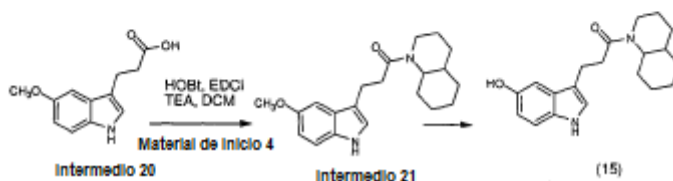
EJEMPLO 15: 3-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona

10



15

Esquema Sintético-16



20 Síntesis de ácido 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-20): Intermedio-20 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

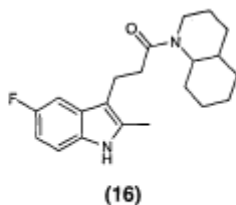
Síntesis de 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (Intermedio-21): Intermedio-21 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener Intermedio-21.

25

Síntesis del compuesto (15): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de DCM. Intermedio-21(80 mg, 0.23 mmol) se añadió después al solvente agitado. La solución resultante se enfrió a -78°C al que 1M solución de BBr₃ (188.6 mg, 0.74mmol) en DCM se añadió. La masa de reacción además se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se diluyó con 10mL de agua y se extrajo con DCM (2X10mL). La capa de DCM fue lavada sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto (15) (55 mg). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 7.79(s,1H), 7.11-7.15(m,1H), 6.93-6.97(m,2H), 6.68-6.73(m,1H), 5.21(s,1H), 4.44-4.62(m,1H), 3.45-3.59(m,1H), 2.94-3.03(m,2H), 2.66-2.91(m,1H), 2.53-2.63(m,2H), 1.63-1.76(m,6H), 1.25-1.35(m,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 327.2; HPLC pureza: 87.98%.

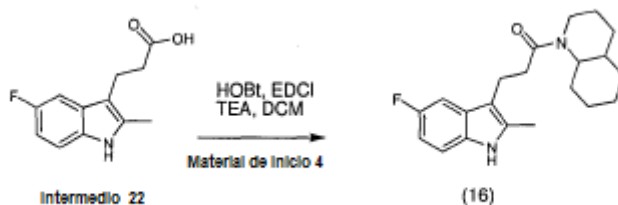
35

EJEMPLO 16: 3-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (16)



5

Esquema Sintético-17



10

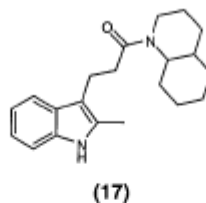
Síntesis de ácido 3-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-22): Intermedio-22 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

Síntesis del compuesto (16): el compuesto (16) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (16). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.81(s,1H), 7.10-7.18(m,2H), 6.81-6.88(m,1H), 4.49-4.68(m,1H), 3.47-3.53(m,1H), 2.94- 3.11(m,2H), 2.48-3.11(m,3H), 2.37(s,3H), 1.30-1.78(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 343.2; HPLC pureza: 90.88%.

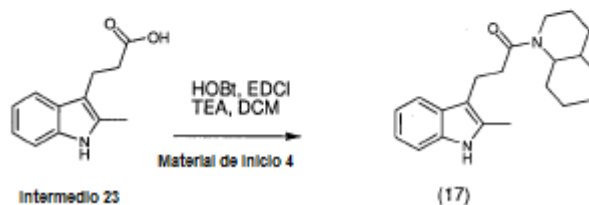
15

EJEMPLO 17: 3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona

20



Esquema Sintético-18



25

Síntesis de ácido 3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-23): Intermedio-23 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-9 (Esquema 4).

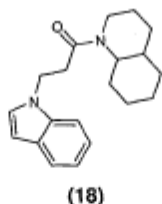
30

Síntesis del compuesto (17): el compuesto (17) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (17). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.89(s,1H),7.40-7.44(m,1H), 7.17-7.19(t,1H), 6.98-7.05(m,2H), 4.43-4.62(m,1H),3.38-3.47(m,1H), 2.94-3.04(m,2H),2.68-2.86(m,1H), 2.51-2.66(m,2H), 2.29(s,3H), 1.52-1.70(m,6H), 1.21-1.34(m,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; HPLC pureza: 94.48%.

35

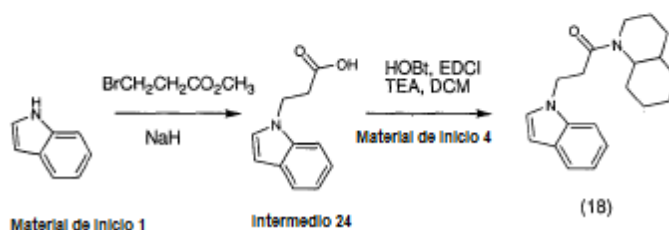
EJEMPLO 18: 3-(1*H*-indol-1-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (18)

5



Esquema Sintético-19

10



15

Síntesis de ácido 3-(1*H*-indol-1-ilo)propanoico (Intermedio-25): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 10 ml de DMF. Al solvente agitado Material de inicio-1 (1.0g, 8.53 mmol) seguido por hidruro de sodio (400 mg, 10.24 mmol) se añadieron. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución anterior metil-3- bromo-propionato (2.13 g, 12.79 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se diluyó con 30mL de agua helada y fue lavada con éter. La porción acuosa fue acidificada con 1N HCl (f =2) y después se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar Intermedio-24 (900mg).

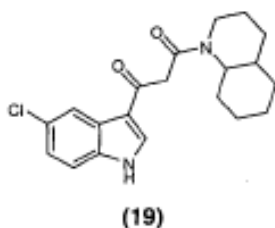
20

Síntesis del compuesto (18): el compuesto (18) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (18). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 7.38-7.43(t,1H), 7.16-7.28(m,1H), 7.01-7.10(m,1H), 6.84-6.90(m,2H), 6.43-6.52(m,1H), 4.40-4.77(m,1H), 4.30-4.35(t,2H), 3.14-3.35(m,3H), 2.42-2.78(m,2H), 1.57-1.61(t,4H), 1.28-1.49(m,3H), 1.06-1.16(m,5H). LC-MS (M+H)⁺ = 311.1; HPLC pureza: 98.08%.

25

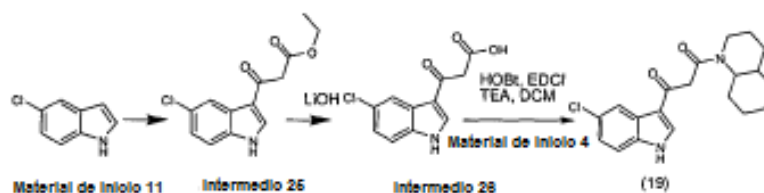
EJEMPLO 19: 1-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propano-1,3-diona (19)

30



Esquema Sintético-20

35

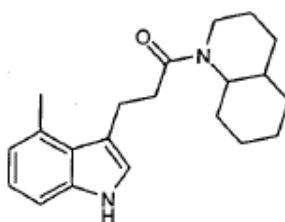


5 Síntesis de etil 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-oxopropanoato (Intermedio-25): A un matraz de fondo redonde de dos cuellos de 50ml, 10mL de diclorometano se añadieron. A este solvente, etilmalonilcloruro (1.0mL, 8.24mmol) se añadió y la mezcla de reacción así obtenida se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción enfriada, TiCl₄ (0.9ml, 8.24mmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20min. La mezcla de reacción fue una vez más enfriada a 0°C y a la mezcla enfriada Material de inicio-11 (0.5g, 3.29mmol) disuelto en 2mL de dicloroetano se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La masa de reacción se mitigó con 1N HCl solución y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue concentrada, purificada mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-25 (566 mg).

10 Síntesis de ácido etil 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-oxopropanoico (Intermedio-26): Intermedio-26 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-3 (1) (Esquema 1).

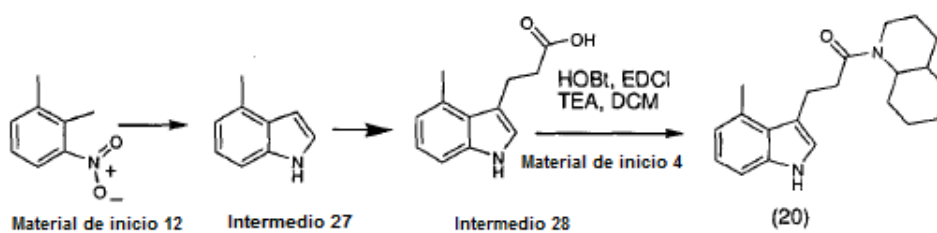
15 Síntesis del compuesto (19): el compuesto (19) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (19). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 10.58(s,1H), 8.22(s,1H), 7.96(s,1H), 7.10(m,2H), 4.00-4.58(m,1H), 3.31-3.84(m,3H), 2.50-3.10(m,1H), 1.16-1.82(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 359.1; HPLC pureza: 90.09%.

EJEMPLO 20: 3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona



(20)

Esquema Sintético-21

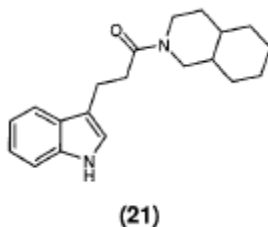


Síntesis de 4-metil-1*H*-indol (Intermedio-27): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 60 mL de DMF. Al solvente agitado Material de inicio-12 (5 g, 33 mmol) se añadió seguido por la adición de Dimetil formamida dimetil acetal (13.1 mL, 99.2 mmol). A esta mezcla de reacción Pirrolidina (3.2 mL, 39.6 mmol) se añadió y se calentó a 120°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. Después de terminar la reacción, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. La masa cruda resultante se tomó en éter (250 mL) y fue lavada con agua (50 mLx3) y solución saturada de salmuera (50 mL) y la capa orgánica fue lavada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El material crudo resultante se tomó en etil acetato (50 mL). A esta 10%Pd/C (1.0 g, 10% w/w) se añadió y se hidrogenó en un agitador de cóctel durante 2 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla se filtró mediante lecho de celita. El filtrado fue concentrado para arrojar producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (malla 120) usando éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente para arrojar Intermedio-27 (1.2 g).

Síntesis de ácido 3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-28): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 2.5 mL de ácido acético. Al solvente agitado 2.0 mL de anhidro acético se añadió seguido por la adición de ácido acrílico seguido por la adición de (1.8 mL, 27.4 mmol). A esta mezcla agitada, Intermedio-27 (1.2 g, 9.15mmol) se añadió y la mezcla de reacción fue además agitada a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se basificó usando 5N NaOH (5 mL) y lavada con Etil acetato (100 mLX2). La capa acuosa fue acidificada con HCl concentrado (3ML) y se extrajo usando Etil acetato (100 mLX3). La capa combinada de etil acetato fue lavada con solución de salmuera y concentrada para arrojar Intermedio-28 (350 mg).

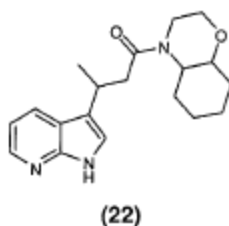
Síntesis del compuesto (20): el compuesto (20) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (20). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.23(s,1H), 7.08-7.11(t,1H), 6.93-6.99(m,1H), 6.88-6.89(d,1H), 6.73-6.77(t,1H), 4.46-4.50(m,1H), 3.53-3.60(m,1H), 3.46-3.51(m,2H), 2.71-2.92(m,1H), 2.45-2.87(m,6H), 1.71-1.77(m,5H), 1.29-1.39(m,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; HPLC pureza: 96.28%.

EJEMPLO 21: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo)propan-1-ona (21)

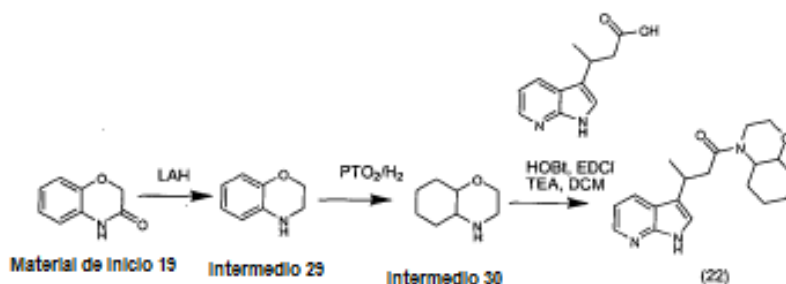


Síntesis del compuesto (21): el compuesto (21) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo : etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (21). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 8.59(s,1H), 7.49-7.52(d,1H), 7.24-7.26(d,1H), 6.98-7.10(m,2H), 6.90(s,1H), 4.44-4.66(m,1H), 3.40-3.70(m,1H), 3.01-3.06(m,2H), 1.99-2.81(m,4H), 0.44-1.63(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 311.0; HPLC pureza: 96.03%.

EJEMPLO 22: 1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazina-4-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butan-1-ona (22)



Esquema Sintético-22



15 Síntesis de 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina (Intermedio-29): Una solución de material de inicio-13(5 g, 33.5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio aluminio (3.18 g, 83.8 mmol) bajo atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, mitigada con 15% solución acuosa de hidróxido de sodio a 0°C, y se extrajo con éter, y concentrada para arrojar Intermedio-29 como líquido marrón (4.3 g).

20 Síntesis de octahidro-2*H*-1,4-benzoxazina (Intermedio-30): A una solución de Intermedio-29 (1.5 g, 11.1 mmol) en 20 mL de ácido acético, 10% PtO₂ (252 mg) se añadió, y se hidrogenó a 0.413685 MPa durante 5 h. La mezcla se filtró y basificó con solución de 10% de NaOH, se extrajo con dietil éter, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para arrojar Intermedio-30 como líquido marrón (520 mg).

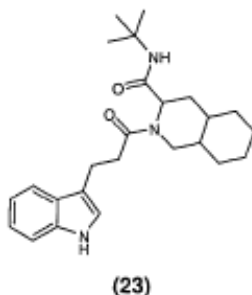
Síntesis de ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butanoico (Intermedio-31): Intermedio-31 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-3 (Esquema 1).

25 Síntesis del compuesto (22): el compuesto (22) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (22). ¹H NMR (300MHz, DMSO- d₆) : δ 11.31(s,1H), 8.15-8.17(m,1H), 7.95-7.99(m,1H), 7.25-7.29(d,1H), 6.98-7.04(m,1H), 3.99-4.10(m,1H), 3.43-3.74(m,4H), 2.63-3.10(m,3H), 1.15-1.99(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 328.2; HPLC pureza: 95.42%.

30

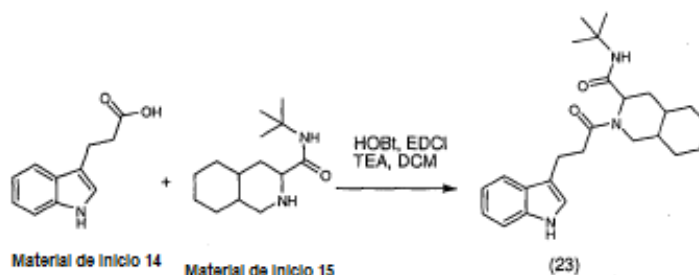
EJEMPLO 23: *N-tert*-butilo-2-[3-(1*H*-indol-3-ilo)propanoilo] decahidroisoquinolina-3-carboxamida (23)

5



Esquema Sintético-23

10

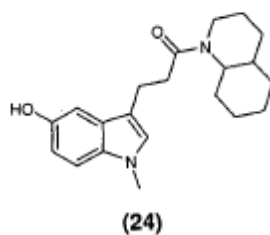


15

Síntesis del compuesto (23): el compuesto (23) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (23). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) : δ 7.99(s,1H), 7.48-7.55(m,1H), 7.28-7.30(d,1H), 7.03-7.15(m,2H), 6.97(s,1H), 5.57-5.72(d,1H), 4.95(s,1H), 3.24-4.33(m,3H), 3.05-3.37(m,1H), 2.09-2.86(m,3H), 1.15-1.56(m,20H). LC-MS (M-H)⁺ = 408.2; HPLC pureza: 98.47%.

20

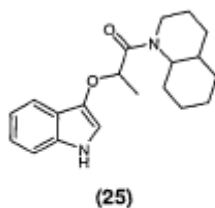
EJEMPLO 24: 3-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (24)



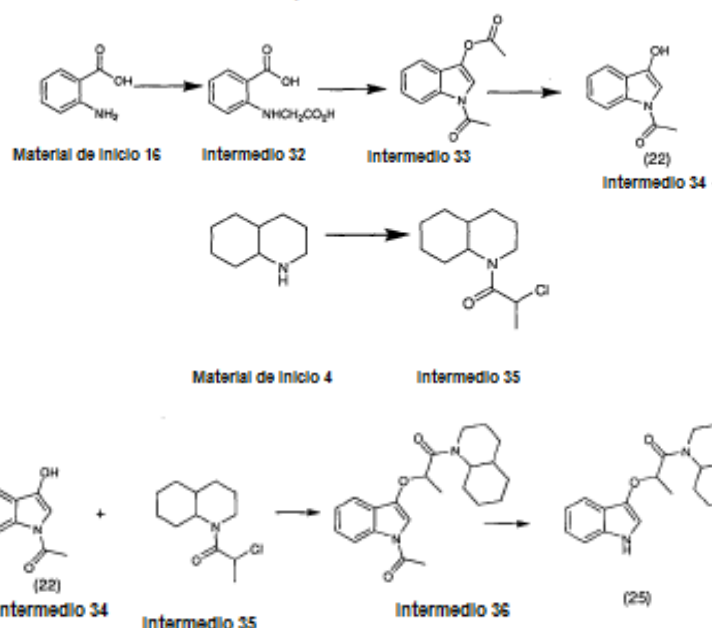
25

Síntesis del compuesto (24): el compuesto (24) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (24). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 6.95-7.02(m,2H),6.76-6.79(d,1H), 6.70-6.79(d,1H), 4.44-4.62(m,1H), 3.56-3.57(d,3H), 3.41-10 3.50(m,1H), 2.91-3.06(m,2H), 2.67-2.84(m,1H), 2.48-2.65(m,2H), 1.57-1.71(m,4H), 1.46-1.47(d,2H), 1.18-1.34(m,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; HPLC pureza: 97.31%.

30

EJEMPLO 25: 2-(1*H*-indol-3-ilo)xi)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (25)

Esquema Sintético-24



20 Síntesis de ácido 2-[(carboximetil)amino]benzoico (Intermedio-32): A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 500mL ajustado con agitador magnético, Material de inicio-16 (20g, 145 mmol) se añadió por lotes a una solución agitada de K_2CO_3 (83 g, 602 mmol) en agua (140 mL) seguido por cloroácido acético (13.7g, 145 mmol) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante alrededor de 30 minutos. Después la masa de reacción se calentó a $90^\circ C$ durante 16 horas. Después que la reacción fue enfriada a temperatura ambiente la masa de reacción se ajustó a 4-5 usando ácido cítrico. El material sólido fue después filtrado y secado bajo horno de vacío a $70^\circ C$ durante 12 horas para arrojar intermedio-32 (23 g) como un sólido marrón.

25

30 Síntesis de 1-acetilo-1*H*-indol-3-ilo acetato (Intermedio-33): A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 500mL ajustado con agitador magnético, anhídrido acético (110 mL, 1200 mmol) se añadió lentamente a $0^\circ C$ a una solución agitada de trietilamina (170 mL, 1242 mmol) y el Intermedio-32 (23g, 117 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y además se calentó a $80^\circ C$ durante 16 horas. Después la reacción fue enfriada a $0^\circ C$ y se extrajo con etil acetato (4 x 150 mL). La capa orgánica fue lavada con solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El material crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-33 (5.5 g) como un sólido marrón.

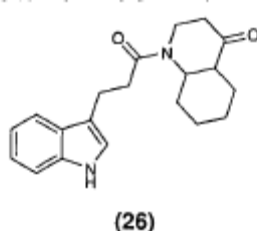
35 Síntesis de 1-(3-hidroxi-1*H*-indol-1-ilo)etanona (Intermedio-34): A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 50 mL ajustado con agitador magnético, etanol y agua se añadió. Al solvente, la mezcla agitada de Intermedio-33 (5 g, 23 mmol), Na_2SO_3 (11.6 g, 426 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ durante 12 horas. Después de terminar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con agua y se extrajo con Etil acetato (3x100 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (15mL), secada sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentrada. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-34 (1.5 g) como sólido rosa.

5 Síntesis de 2-cloro-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (Intermedio-35): A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 50 ml ajustado con agitador magnético que contiene la mezcla de reacción del material de inicio-4 (0.7g, 5 mmol), EDCI (1.17g, 6.3 mmol) e 1-hidroxi benzotiazol (0.762g, 5.6 mmol) en DCM a 0°C, trietilamina (1.3 mL, 9.9 mmol), se añadió seguida por la adición de ácido 2- cloropropanoico (0.543g, 5 mmol). La mezcla de reacción
 5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de terminar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con agua y se extrajo con DCM (3x25 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (15mL), secada sobre Na₂SO₄anhidro, y concentrada. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-35 (0.5g) como material líquido.

10 Síntesis de 2-[(1-acetilo-1*H*-indol-3-ilo)oxy]-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (Intermedio-36): A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 50 ml ajustado con agitador magnético Intermedio-34 (0.05g, 0.28 mmol) y DMSO (3ml) se añadieron a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A esto, t-butóxido de potasio (0.05g, 0.46 mmol) se añadió y se agitó durante 1 hora, después Intermedio-35 (0.065g, 0.28 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la reacción (reacción supervisada por TLC), se mitigó con agua
 15 y se extrajo con etil acetato (3x10 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (10mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrada para arrojar Intermedio-36 (100 mg).

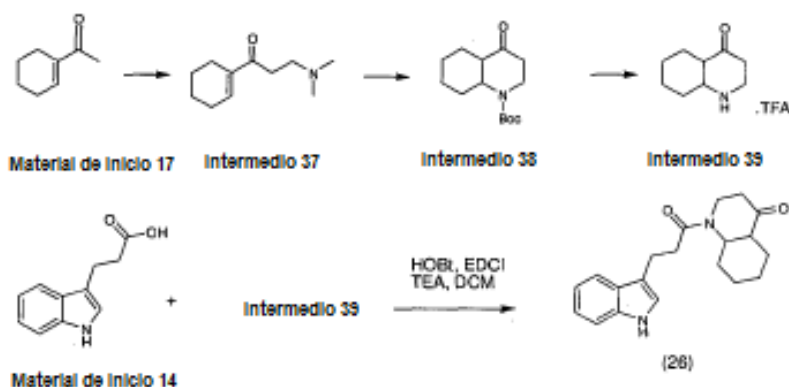
Síntesis del compuesto (25): A una solución agitada de Intermedio-36 (0.1g, 0.27 mmol) en metanol y agua se añadió K₂CO₃ (0.15g, 1.0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), se mitigó con agua y se extrajo con etil acetato (3x10 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (15mL), y concentrada. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto (25) (6 mg) como un sólido pegajoso. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.55-7.58(d,2H), 7.19-7.22(d,1H), 7.08-7.013(t,1H), 6.98-7.02(t,1H), 6.67-6.68(d,1H), 4.75-4.85(m,1H), 4.10-4.56(m,2H), 2.52-2.96(m,1H), 1.18-1.60(m,16H). LC- MS (M+H)⁺ = 327.2; HPLC pureza: 99.99%.

25 EJEMPLO 26: 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)propanoilo]octahidroquinolin-4(1*H*)-ona (26)



30

Esquema Sintético-25



40

Síntesis de 1-(ciclohex-1-en-1-ilo)-3-(dimetilamino)propan-1-ona (Intermedio-37): Material de inicio-17 (5g, 40.3mmol), clorhidrato de dimetil amina (3.62g, 44.3mmol), paraformaldehído (2.42g, 80.5mmol), 37% HCl acuoso (0.2 mL, 40.3mmol) se combinaron en etanol (5mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un tubo sellado durante 20 horas. La reacción fue después concentrada, basificada con NaOH acuoso y se extrajo con CHCl₃. Las

5 capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, concentrado para arrojar Intermedio-37 (4.78 g) como material aceitoso naranja claro.

Síntesis de *tert*-butilo 4-oxooctahidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato (Intermedio-38): Intermedio-37 (4.2 g, 23.2mmol), se tomó en 1,4-dioxano (3 mL), y NH₄OH concentrada (5 mL) en un tubo sellado. El recipiente sellado y después calentado en un baño de aceite a 120°C durante 18 horas. Después la mezcla de reacción fue enfriada a

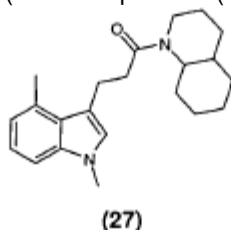
10 temperatura ambiente, y concentrada. El residuo fue tomado en CHCl₃, secadas sobre Na₂SO₄ y concentrada para arrojar material crudo (3.35 g). Este material crudo se trató con Boc₂O (4.8g, 29.8mmol), en presencia de TEA (9 mL, 64.5mmol), en THF (10 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con agua, se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar material crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-38 (1.34 g).

Síntesis de sal de ácido octahidroquinolin-4(1*H*)-ona trifluoro acético (Intermedio-39): A 0°C, ácido trifluoro acético (0.162g, 1.42 mmol) se añadió gota a gota a una solución de Intermedio-38 (0.3g, 1.18mmol) en DCM (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Después de terminar la mezcla de reacción fue concentrada para arrojar Intermedio-39 (352 mg).

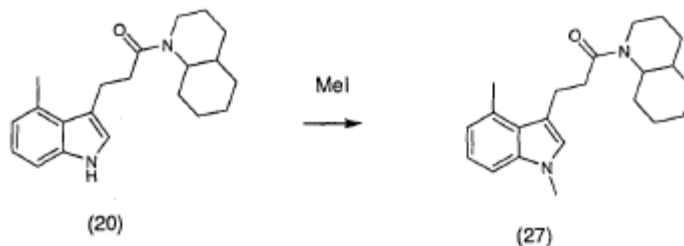
Síntesis del compuesto (26): el compuesto (26) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el

20 compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (26). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.05(s,1H), 7.53-7.58(t,1H), 7.27-7.29(d,1H), 7.02-7.19(m,2H), 6.98(s,1H), 4.60-4.92(m,1H), 3.69-3.83(m,1H), 3.06-3.37(m,3H), 2.63-2.92(m,2H), 1.35-2.25(m,11H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 93.87%.

25 EJEMPLO 27: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (27)



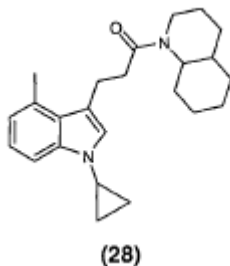
Esquema Sintético-26



Síntesis del compuesto (27): Bajo atmósfera de N₂ a una solución agitada de (20) (70 mg 0.2157 mmol) en 5 mL de THF seco, hidruro de sodio (22 mg, 0.5394 mmol) se añadió, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción yoduro de metilo (77 mg, 0.5394 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se mitigó con hielo picado y se extrajo con etil acetato, y

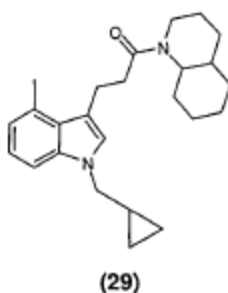
40 concentrada. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto (27) (55 mg). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 6.98-7.03(m,2H), 6.76-6.78(m,2H), 3.47-4.63(m,1H), 3.62-3.63(d,3H), 3.15-3.20(m,2H), 2.63-2.92(m,4H), 2.46-2.60(m,2H), 1.23-1.93(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 339.2; Pureza HPLC: 99.79%.

EJEMPLO 28: 3-(1-ciclopropilo-4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (28)



10 Síntesis del compuesto (28): el compuesto (28) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (28). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6.96-7.04(m,2H), 6.80-6.81(m,1H), 6.64-6.67(m,1H), 5.34-5.41(m,1H), 4.49-4.63(m,1H), 3.49-3.63(m,1H), 3.18-3.22(m,2H), 2.64-2.74(m,4H), 2.46-2.60(m,2H), 1.23-1.80(m,17H). LC- MS (M+H)⁺ = 365.3; Pureza HPLC: 98.79%.

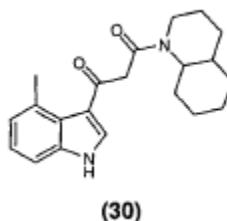
EJEMPLO 29: 3-[1-(ciclopropilometil)-4-metil-1*H*-indol-3-ilo]-1-octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (29)



20 Síntesis del compuesto (29): el compuesto (29) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (29). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.08-7.10(d,1H), 6.97-7.02(m,1H), 6.91-6.93(d,1H), 6.75(m,1H), 4.45-4.63(m,1H), 3.81-3.83(d,2H), 3.45-3.58(m,1H), 3.16-3.21(m,2H), 2.49-2.77(m,6H), 1.23-1.97(m,14H), 0.51-0.54(m,2H), 0.26-0.27(m,2H). LC-MS (M+H)⁺ = 379.3; Pureza HPLC: 99.43%.

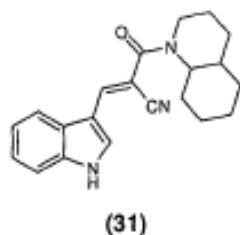
25

EJEMPLO 30: 1-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-3-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propano-1,3-diona (30)



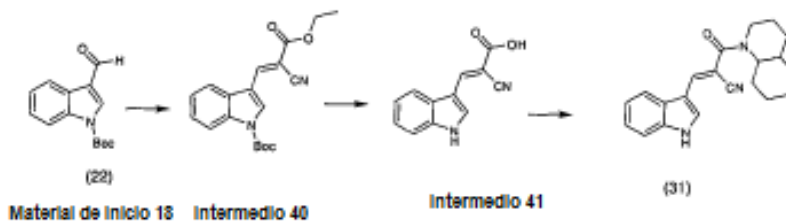
35 Síntesis del compuesto (30): el compuesto (30) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (19) (Esquema 20). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (30). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.25-9.31(d,1H), 8.26-8.30(m,1H), 7.06-7.15(m,2H), 6.95-6.97(d,1H), 4.12-4.60(m,1H), 3.90(s,2H), 3.59-4.16(m,1H), 2.52-3.06(m,1H), 2.75-2.76(d,3H), 1.93-2.30(m,1H), 1.26-1.98(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 339.2; Pureza HPLC: 98.52%.

EJEMPLO 31: (2E)-3-(1H-indol-3-ilo)-2-(octahidroquinolin-1(2H)-ilocarbonilo)prop-2-enenitrilo (31)



5

Esquema Sintética-27



10

Síntesis de tert-butilo 3-[(1Z)-2-ciano-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-ilo]-1H-indol-1-carboxilato (Intermedio-40): Un matraz de fondo redondo de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó con isopropanol (10mL) y Material de inicio-18. A este etil ciano acetato (0.255g, 2.2mmol) e hidróxido de potasio (0.12g, 2.2mmol) se añadieron a 0°C y se agitó durante 1hora. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con Agua helada 350mL y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución de salmuera y secada por sulfato de sodio anhidro y concentrada para arrojar Intermedio-40 (600 mg).

15

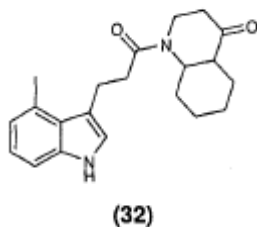
Síntesis de (2Z)-2-ciano-3-(1H-indol-3-ilo)prop-2-enoic acid (Intermedio-41): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de Etanol e intermedio-40 (0.6g, 1.7mmol). A este NaOH (0.20g, 2.4mmol) en 0.5mL de agua se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción fue concentrada. El crudo resultante fue acidificada con 1N HCl (f 1-2), y se extrajo con etil acetato. Las capa orgánicas fueron lavadas con solución de salmuera y secada por sulfato de sodio anhidro y concentrada para arrojar Intermedio-41(400 mg).

20

Síntesis del compuesto (31): el compuesto (31) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (31). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.94(s,1H), 8.44(s,1H), 8.13(s,1H), 7.68-7.71(d,1H), 7.37-7.40(d,1H), 7.21-7.26(m,2H), 4.30-4.48(m,1H), 3.90-4.08(m,1H), 2.75-3.18(m,1H), 1.30-1.86(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 334.2; Pureza HPLC: 94.91%.

25

EJEMPLO 32: 1-[3-(4-metil-1H-indol-3-ilo)propanoilo] octahidroquinolin-4(1H)-ona (32)



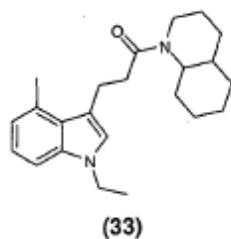
35

Síntesis del compuesto (32): el compuesto (32) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (32). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.92(s,1H), 7.11-7.14(d,1H), 6.95-6.99(m,2H), 6.79(s,1H), 4.62-

4.94(m,1H), 4.04-4.06(d,3H), 3.57-3.87(m,1H), 3.25-3.39(m,2H), 2.57-2.66(m,4H), 1.43-2.26(m,10H). LC-MS (M+H)⁺ = 339.2; Pureza HPLC: 92.86%.

EJEMPLO 33: 3-(1-etil-4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (33)

5

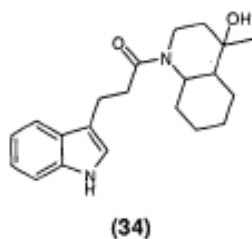


10

Síntesis del compuesto (33): el compuesto (33) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (33). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 6.98-7.08(m,2H), 6.83-6.84(d,1H), 6.75-6.77(m,1H), 4.45-4.63(m,1H), 3.98-4.05(m,2H), 3.47-3.57(m,1H), 3.16-3.20(t,2H), 2.50-2.92(m,6H), 1.23-1.76(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 353.3

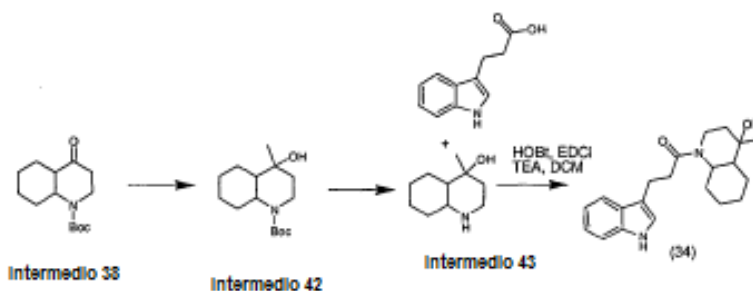
EJEMPLO 34: 1-(4-hidroxi-4-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-indol-3-ilo)propan-1-ona (34)

15



20

Esquema Sintético-28



25

Síntesis de *tert*-butilo 4-hidroxi-4-metiloctahidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato (Intermedio-42): en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 50 mL ajustado con agitador magnético, una solución 3.0 M de yoduro de metil magnesio en éter (1.45 mL, 4.4 mmol) se añadió gota a gota a -20°C a una solución agitada de Intermedio-38 (0.55g, 2.2 mmol) en 5 ml de THF seco bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de terminar la reacción (supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo con etil acetato (3 x 15 ml). Capa orgánica fue lavada con solución de salmuera y secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-42 (82 mg) como sólido de goma. LC-MS (M+H)⁺ = 270.1.

30

35

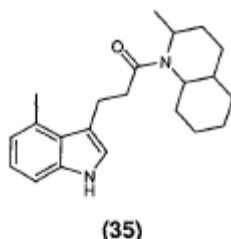
Síntesis de sal ácido -metildecahidroquinolin-4-ol trifluoro acético (Intermedio-43): Intermedio-43 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-39 (Esquema 25).

Síntesis del compuesto (34): el compuesto (34) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (34). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.95(s,1H), 7.54-7.56(d,1H), 7.27-7.29(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.97(s,1H), 4.38-4.53(m,1H), 3.39-3.42(m,1H), 3.06-3.08(m,2H), 2.51-2.77(m,2H), 0.86-2.10(m,16H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 341.2; Pureza HPLC: 80.53%.

EJEMPLO 35: 3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (35)

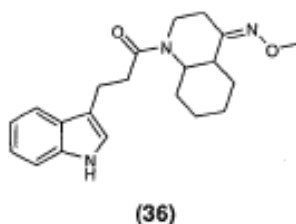
5



10 Síntesis del compuesto (35): el compuesto (35) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (35). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.90(s,1H), 7.10-7.13(d,1H), 6.92-7.01(m,2H), 6.79(m,1H), 4.48-4.71(m,1H), 3.48-3.94(m,1H), 3.19-3.24(t,2H), 2.48-2.79(m,6H), 1.09-1.77(m,15H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 339.3; Pureza HPLC: 98.23%.

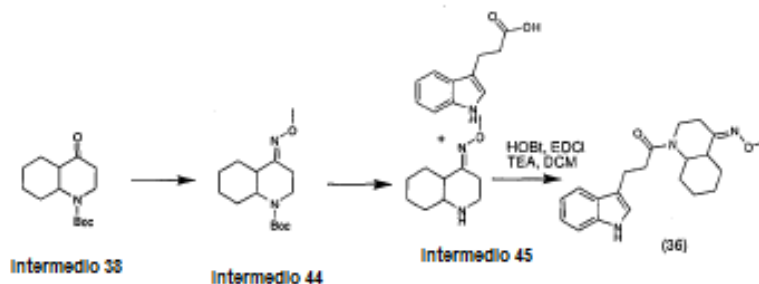
15

EJEMPLO 36: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-[(4*E*)-4-(metoxiimino)decahidronaftaleno-1-ilo]propan-1-ona (36)



20

Esquema Sintético-29



25

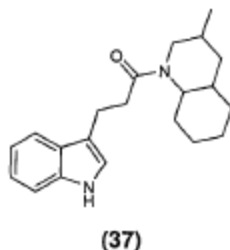
30 Síntesis de *tert*-butilo(4*E*)-4-(metoxiimino)octahidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato (Intermedio-44): en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 50 mL ajustado con agitador magnético, piridina (0.45 mL, 3 vol) se añadió a una solución agitada de Intermedio-38 (150 mg, 0.596 mmol) en etanol (1.5 ml, 8 vol). A este clorhidrato de *O*-methoxiloamina (250 mg, 2.96 mmol) se añadió. La masa resultante se sometió a reflujo a 90°C durante 3 horas. Después de completar la reacción (supervisada por TLC), el disolvente fue completamente eliminado de la masa de reacción bajo vacío. El crudo fue dividido entre agua y etil acetato. La capa orgánica se separó y la capa acuosa así obtenida fue lavada con etil acetato y concentrada. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-44 (150 mg) como material líquido verdoso pálido.

35

Síntesis de sal de ácido (4*E*)-*N*-metoxioctahidroquinolin-4(1*H*)-imine trifluoro acético (Intermedio-45): Intermedio-45 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-39 (Esquema 25).

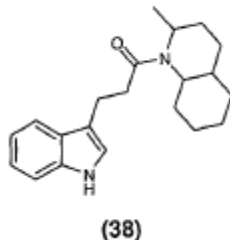
Síntesis del compuesto (36): el compuesto (36) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (36). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.95(s,1H), 7.52-7.54(m,1H), 7.27-7.30(m,1H), 7.02-7.15(m,2H), 6.97(s,1H), 4.10-4.67(m,1H), 3.76(d,3H), 3.18-3.59(m,1H), 3.04-3.17(m,2H), 2.54-2.86(m,3H), 1.35-2.26(m,11H). LC-MS (M+H)⁺ = 354.2; Pureza HPLC: 88.00%.

EJEMPLO 37: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(3-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (37)



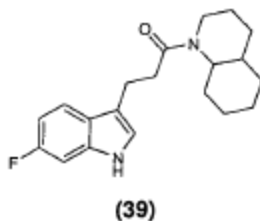
Síntesis del compuesto (37): el compuesto (37) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (37). ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 10.76(s,1H), 7.49-7.52(d,1H), 7.30-7.33(d,1H), 7.02-7.12(m,2H), 6.94-6.99(t,1H), 4.00-4.60(m,1H), 3.37-3.66(m,1H), 3.01-3.19(m,1H), 2.87-2.95(m,2H), 2.54-2.78(m,2H), 0.30-1.98(m,15H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 97.66%.

EJEMPLO 38: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona



Síntesis del compuesto (38): el compuesto (38) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (38). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.05(s,1H), 7.54-7.57(m,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.04-7.18(m,2H), 6.96(s,1H), 4.48-4.87(m,1H), 3.26-4.09(m,1H), 3.05-3.10(m,2H), 2.50-2.81(m,2H), 0.90-1.80(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 98.14%.

EJEMPLO 39: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona

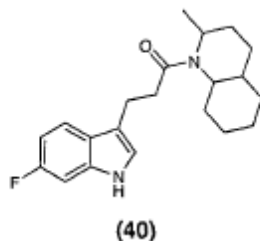


Síntesis del compuesto (39): el compuesto (39) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el

compuesto (39). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.92(s,1H), 7.41-7.47(m,1H), 6.94-6.98(m,2H), 6.78-6.84(m,1H), 4.30-4.60(m,1H), 3.30- 3.60(m,1H), 3.10-3.30(m,3H), 2.49-2.68(m,2H), 1.16-1.66(m,13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 329.2

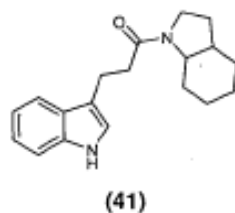
EJEMPLO 40: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (40)

5



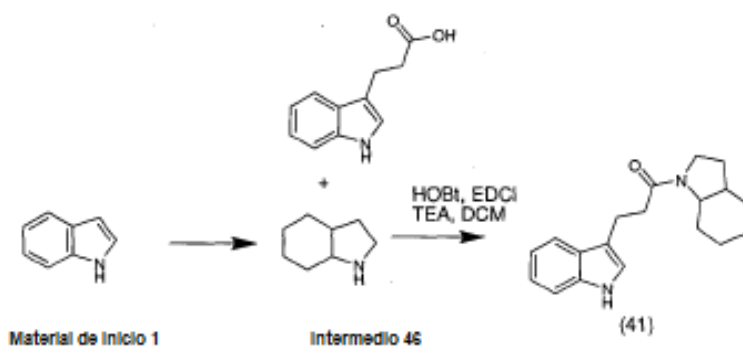
Síntesis del compuesto (40): el compuesto (40) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (40). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.98(s,1H), 7.41-7.47(m,1H), 6.94-6.98(d,2H), 6.78-6.84(m,1H), 4.47-4.71(m,1H), 3.37-3.90(m,1H), 3.02-3.07(t,2H), 2.46-2.77(m,2H), 0.91-1.82(m,16H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 343.22; Pureza HPLC: 97.64%.

15 EJEMPLO 41: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-1*H*-indol-1-ilo)propan-1-ona (41)



20

Esquema Sintético-30



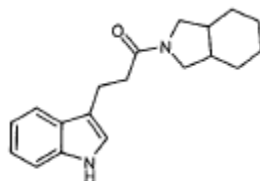
25

Síntesis de octahidro-1*H*-indol (Intermedio-46): Intermedio-46 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-18 (Esquema 13).

30 Síntesis del compuesto (41): el compuesto (41) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (41). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.02(s,1H), 7.53-7.56(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.96(s,1H), 3.29-4.03(m,3H), 3.03-3.23(m,2H), 2.49-2.70(m,2H), 0.88-2.07(m,11H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 297.22; Pureza HPLC: 99.0%.

35

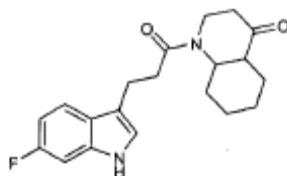
EJEMPLO 42: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-2*H*-isoindol-2-ilo)propan-1-ona (42):



(42)

Síntesis del compuesto (42): el compuesto (42) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (42). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.98(s,1H), 7.53-7.56(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 6.99-7.13(m,3H), 3.28(s,2H), 3.13(m,3H), 2.94(s,1H), 2.63-2.68(t,2H), 2.24(s,3H), 2.02(s,2H), 1.31(m,5H). LC-MS (M+H)⁺ = 297.2; Pureza HPLC: 97.66%.

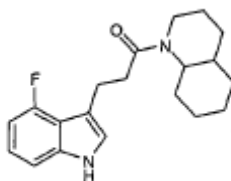
EJEMPLO 43: 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)propanoilo] octahidroquinolin-4(1*H*)-ona (43)



(43)

Síntesis del compuesto (43): el compuesto (43) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (43). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.14(s,1H), 7.42-7.43(m,1H), 6.95(s,1H), 6.67-6.84(m,2H), 4.62-4.91(m,1H), 3.71-3.81(m,1H), 2.78-3.42(m,4H), 2.69(m,2H), 1.28-2.47(m,10H). LC-MS (M+H)⁺ = 343.2; Pureza HPLC: 96.03%.

EJEMPLO 44: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (44)

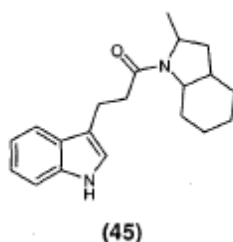


(44)

Síntesis del compuesto (44): el compuesto (44) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (44). ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 11.07(s,1H), 7.14-7.17(m,2H), 6.99-7.01(m,1H), 6.66-6.75(m,1H), 4.29-4.48(m,1H), 3.63-3.76(m,1H), 2.95-2.97(m,2H), 2.56-2.76(m,3H), 1.66-1.75(m,5H), 1.52-1.61(m,2H), 1.28-1.45(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 329.3; Pureza HPLC: 97.26%.

EJEMPLO 45: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidro-1*H*-indol-1-ilo)propan-1-ona (45)

5

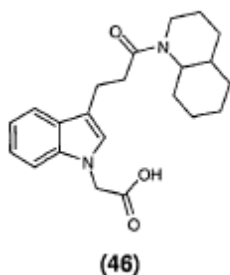


Síntesis del compuesto (45): el compuesto (45) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (45). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.00(s,1H), 7.54-7.56(d,1H), 7.28-7.30(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.97(s,1H), 3.86-4.10(m,1H), 3.29-3.65(m,1H), 3.01-3.20(m,2H), 2.57-2.72(m,2H), 2.04(s,3H), 1.72-1.86(m,2H), 1.55-1.66(m,3H), 1.03-1.35(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 311.2; Pureza HPLC: 99.27%.

10

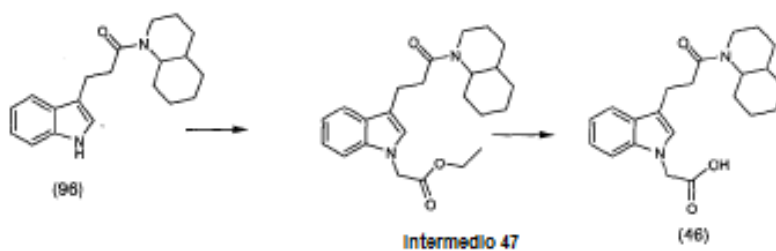
EJEMPLO 46: ácido {3-[3-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-oxopropilo]-1*H*-indol-1-ilo} acético

15



20

Esquema Sintético-31



25

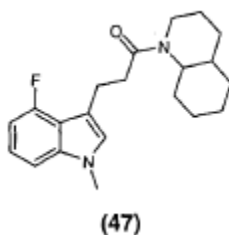
Síntesis de etil {3-[3-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-oxopropilo]-1*H*-indol-1-ilo}acetato (Intermedio-47): Intermedio-47 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-24 (Esquema 19).

30

Síntesis del compuesto (46): el compuesto (46) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-3 (Esquema 1). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (46). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): 7.46-7.50(t,1H), 7.02-7.18(m,3H), 6.80(s,1H), 4.66(s,2H), 4.39-4.58(m,1H), 3.47-3.60(m,1H), 2.93-3.01(m,2H), 2.44-2.85(m,4H), 1.25-1.65(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 369.22; Pureza HPLC: 93.09%.

EJEMPLO 47: 3-(4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (47)

5

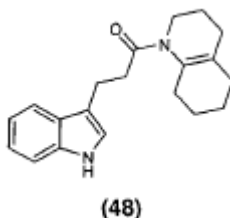


Síntesis del compuesto (47): el compuesto (47) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (47). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.20- 7.23(d,1H), 7.14(s,1H), 7.05-7.11(m,1H), 6.71-6.79(,1H), 4.29-4.48(m,1H), 3.62-3.79(m,4H), 2.92-2.98(m,2H), 2.61-2.72(m,3H), 1.35-1.75(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 343.3; Pureza HPLC: 98.84%.

10

EJEMPLO 48: 1-(3,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-indol-3-ilo)propan-1-ona

15

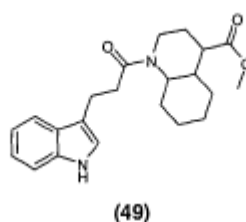


Síntesis del compuesto (48): el compuesto (48) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (48). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.00(s,1H), 7.51-7.54(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.01-7.18(m,2H), 6.94(s,1H), 3.37(s,2H), 3.03-3.08(t,2H), 2.65-2.70(t,2H), 2.30-2.39(m,1H), 1.87(s,3H), 1.79(s,2H), 1.53-1.59(m,6H). LC- MS (M+H)⁺ = 309.25; Pureza HPLC: 85.06%.

20

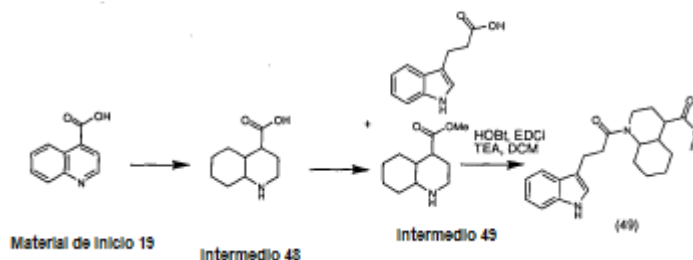
EJEMPLO 49: metil 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)propanoilo]decahidroquinolina-4-carboxilato

25



Esquema Sintético-32

30



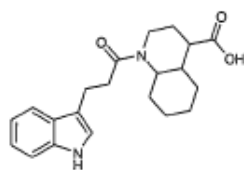
Síntesis de decahidroquinolina-4-ácido carboxílico (Intermedio-48): Intermedio- se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-18 (Esquema 13).

35

Síntesis de metil decahidroquinolina-4-carboxilato (Intermedio-49): A una solución agitada de Intermedio-48 (800 mg, 4.3656 mmol) en metanol (30 mL) cloruro de tionilo (0.48 mL, 6.5483 mmol) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue concentrada para arrojar Intermedio-49 (775 mg).

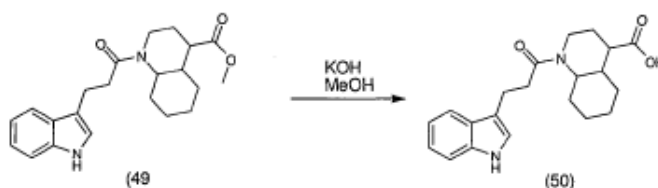
- 5 Síntesis del compuesto (49): el compuesto (49) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (49). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.97(s,1H), 7.54-7.56(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.97(s,1H), 3.73-4.08(m,1H), 3.59(s,3H), 3.28-3.53(m,1H), 3.04-3.09(t,2H), 2.46-2.74(m,3H), 0.91-2.03(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 369.2; Pureza HPLC: 96.44%.
- 10

EJEMPLO 50: 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)propanoilo]decahidroquinolina-4-ácido carboxílico (50)



(50)

Esquema Sintético-33

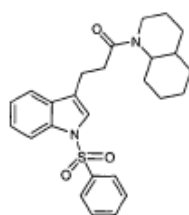


(49)

(50)

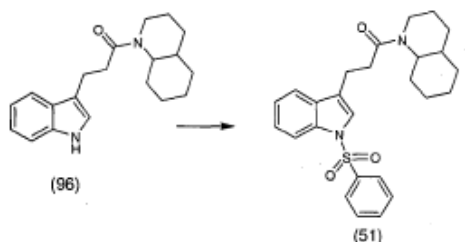
- 20 Síntesis del compuesto (50): el compuesto (50) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-3 (Esquema 1). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (50). ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 12.26(s,1H), 10.77(s,1H), 7.50-7.52(d,1H), 7.30-7.33(d,1H), 7.13(s,1H), 6.94-7.07(m,2H), 3.69-4.53(m,1H), 2.89-2.94(t,2H), 2.42-2.74(m,3H), 1.27-1.91(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 355.2.
- 25

EJEMPLO 51: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-[1-(fenilosulfonilo)-1*H*-indol-3-ilo]propan-1-ona (51)



(51)

Esquema Sintético-34



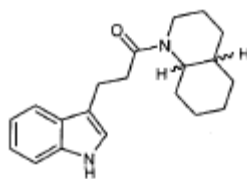
(96)

(51)

- 35

Síntesis del compuesto (51): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 60% NaH (77.26 mg, 1.932 mmol). A este 10 mL de THF se añadió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. (96) (200 mg, 0.644 mmol) en THF se añadió después al disolvente y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Cloruro de fenilo sulfonilo (170.61 mg, 0.966 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con hielo picado, se extrajo con éter (100 mLX3). La capa combinada de éter fue lavada con agua (100 mLX3), salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrada. Material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar (170 mg) como sólido pegajoso amarillo. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.92(d, 1H), 7.77-7.81(m, 2H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.13- 7.36(m, 5H), 4.42-4.60(m, 1H), 3.45-3.57(m, 1H), 2.22-2.43 (m, 5H), 1.54-1.76(m, 6H), 1.49(s, 2H), 1.27-1.34(m, 5H). LC-MS (M+H)⁺ = 451.2; Pureza HPLC: 93.06%.

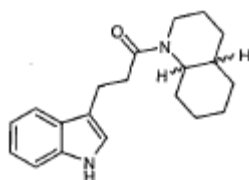
EJEMPLO 52: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (Pico-1)(52)



(52)

Síntesis del compuesto (52) (Pico-1): el compuesto (96) mezcla de isómeros se separó por columna de fase inversa para arrojar el compuesto (52) (Pico-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.13(s, 1H), 7.52-7.55(d, 1H), 7.26-7.28(d, 1H), 7.01-7.12(m, 2H), 6.92-6.93(d, 1H) m, 3.66-3.68(m, 1H), 2.73-3.09(m, 5H), 1.94(s, 2H), 1.21-1.66(m, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 311.2; Pureza HPLC: 99.86% (Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, TA = 16.83 min, fase móvil: H₂O: MeCN =55: 45).

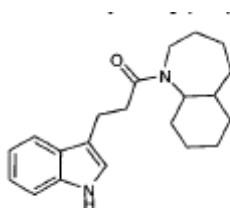
EJEMPLO 53: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (Pico-2) (53)



(53)

Síntesis del compuesto (53) (Pico 2): el compuesto (96) mezcla de isómeros se separó por columna de fase inversa para arrojar el compuesto, el compuesto (53) (pico 2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.89(s, 1H), 7.53-7.58(t, 1H), 7.26-7.31(t, 1H), 7.02-7.14(m, 2H), 6.98(s, 1H), 4.45-4.62(m, 1H), 3.47-3.58(m, 1H), 3.01-3.09(m, 2H), 2.50-2.91(m, 3H), 1.27-1.67(m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 311.1; Pureza HPLC: 99.80% (Columna: Zorbax eclipse XDB- C18, TA = 17.87 min, fase móvil: H₂O: MeCN =55: 45).

EJEMPLO 54: 1-(decahidro-1*H*-1-benzazepin-1-ilo)-3-(1*H*-indol-3-ilo)propan-1-ona (54)



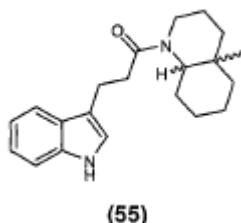
(54)

Síntesis del compuesto (54): el compuesto (54) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (54). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.93(s,1H), 7.53-7.57(t,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.97(s,1H), 4.13-4.70(m,1H), 3.35-3.62(m,1H), 3.05-3.17(m,2H), 2.53-2.81(m,3H), 1.29-1.81(m,15H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 98.41%.

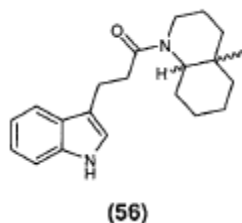
EJEMPLO 55: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona Pico-1 (55)

5



10 Síntesis del compuesto (55) (Pico 1): Mezcla de isómeros fue separada por cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto (55) (pico 1). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.92(s,1H), 7.53-7.55(d,1H), 7.28-7.31(d,1H), 7.04-7.15(m,2H), 6.97(s,1H), 4.25-4.54(m,1H), 3.24-3.52(m,1H), 3.03-3.08(m,2H), 2.58-2.76(m,3H), 0.83-1.94(m,15H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 91.22%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, TA = 17.43 min, fase móvil: H₂O: MeCN: TFA (0.01%) gradiente.

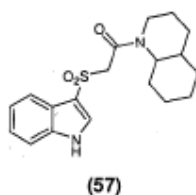
15 EJEMPLO 56: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona Pico-2 (56)



20 Síntesis del compuesto (56) (Pico 2): Mezcla de isómeros separada por cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto (56) (Pico-2). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.93(s,1H), 7.53-7.55(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.01-7.14(m,2H), 6.96(s,1H), 3.80-4.61(m,1H), 3.25-3.60(m,1H), 2.99-3.05(m,2H), 2.59-2.78(m,4H), 0.83-1.93(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 97.45%; Zorbax eclipse XDB-C18, TA = 18.36 min, fase móvil: H₂O: MeCN: TFA (0.01%) gradiente.

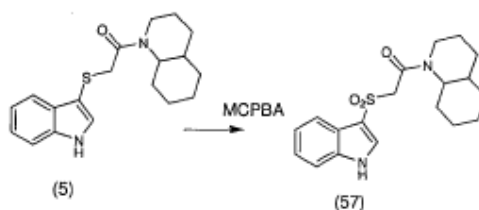
25

EJEMPLO 57: 2-(1*H*-indol-3-ilosulfonilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona (57)



30

Esquema Sintético-35

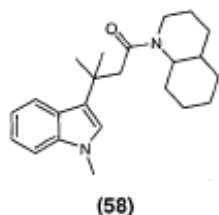


35

Síntesis del compuesto (57): A una solución agitada de (5) (100 mg, 0.30 mmol) en DCM (5 mL) se añadió m-CPBA (78 mg, 0.45 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con saturado NaHCO₃ solución, se extrajo con DCM y concentrada. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (57) (50 mg) como sólido amarillo. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.95(s,1H), 7.81-7.84(d,1H), 7.49(s,1H), 7.10-7.15(m,3H), 3.85-4.43(m,3H), 2.56-3.28(m,1H), 1.16-1.86(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 361.1; Pureza HPLC: 98.60%.

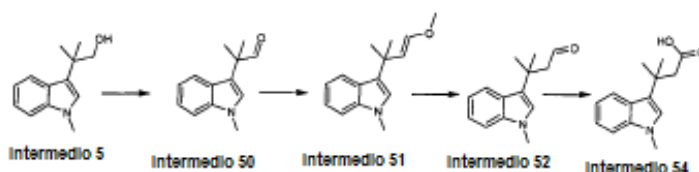
EJEMPLO 58: 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (58)

10

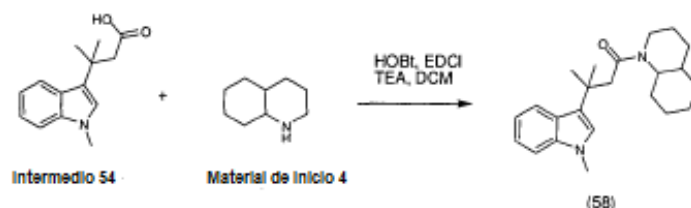


Esquema Sintético-36

15



20



Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)propan-1-ol (Intermedio-50):

25

Un matraz de fondo redondo de 250 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Hidruro de aluminio litio (0.983 g, 25.951 mmol) y THF (20 mL) se añadió a este a 0°C. A esta suspensión resultante Intermedio-5 (2.0 g, 8.65 mmol) en THF (20 mL) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (50 mL) y se mitigó con Na₂SO₄ (5g) y el lodo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró mediante celita lavada con etil acetato. El filtrado resultante se concentró para arrojar Intermedio-50 (0.9 g). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.65-7.68(d,1H), 7.34-7.36(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 7.03(s,1H), 6.94-6.99(t,1H), 4.53-4.57(t,1H), 3.71(s,3H), 3.54-3.56(d,2H), 1.31(s,6H).

30

Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)propanal (Intermedio-51): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 30 mL DCM y Cromato de cloro piridinio (2.466g, 11.4419 mmol) se añadió seguido por la adición de Intermedio-50 (1.55 g, 7.627 mmol) en 10 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, el disolvente de la masa de reacción fue eliminado bajo presión reducida para arrojar el compuesto crudo. La masa cruda fue purificada por cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 9:1 Pet éter/etil acetato como eluyente para arrojar Intermedio-51 (0.79 g). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.39(s,1H), 7.40-7.44(t,1H), 7.32(s,1H), 7.13-7.18(t,1H), 6.98-7.03(t,1H), 3.77(s,3H), 1.46(s,H).

35

Síntesis de 3-[(3*E*)-4-metoxi-2-metilbut-3-en-2-ilo]-1-metil-1*H*-indol (Intermedio-52):

40

Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 20 mL de THF seco y Cloruro de fosfonio metoxi metil trifenilo (2.566 g, 7.487 mmol) se añadió seguido por la adición de Pot teTA butóxido (2.295 g, 20.451 mmol). La masa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después enfriada a 0°C.

Intermedio-51 (1.37 g, 6.807 mmol) en 10 mL de THF se añadió a la anterior masa de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción (por TLC) la masa de reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con etil acetato (100 mL X 3) y la capa orgánica combinada fue lavada con solución de salmuera y fue lavada sobre sulfato de sodio anhidro concentrada. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 6% de etil acetato en Pet éter como eluyente para arrojar Intermedio-52. Rendimiento: 1.12 g (71.8%). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,CDCl₃): δ 7.73-7.80(m,1H), 7.33(s,1H), 7.16-7.21(t,1H), 7.03-7.08(t,1H), 6.81(s,1H), 5.79-6.34(m,1H), 4.58-5.15(m,1H), 3.73-3.74(d,3H), 3.49-3.53(d,3H), 1.55(s,6H).

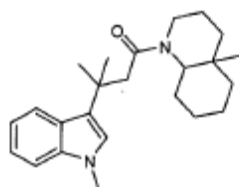
Síntesis de 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanal (Intermedio-53): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 50.4 mL de 1,4 dioxano y 12.76 mL de agua. A este Intermedio-52 (1.12 g, 4.884 mmol) seguido por ácido *p*-tolueno sulfónico (0.0424 g, 0.2232 mmol) se añadió. La masa resultante se calentó a 60°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con 10 mL de agua y se extrajo con etil acetato (100 mL X 3) y la capa orgánica combinada fue lavada con saturado solución de bicarbonato de sodio seguido por solución de salmuera y secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 8% de etil acetato en Pet éter como eluyente para arrojar Intermedio-53. $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO-*d*₆): δ 9.47-9.49(t,1H), 7.73-7.76(d,1H), 7.37-7.40(d,1H), 7.11-7.16(t,1H), 7.10(s,1H), 6.99-7.04(t,1H) 3.72(s,3H), 2.78(s,2H), 1.49(s,6H).

Síntesis de ácido 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoico (Intermedio-54):

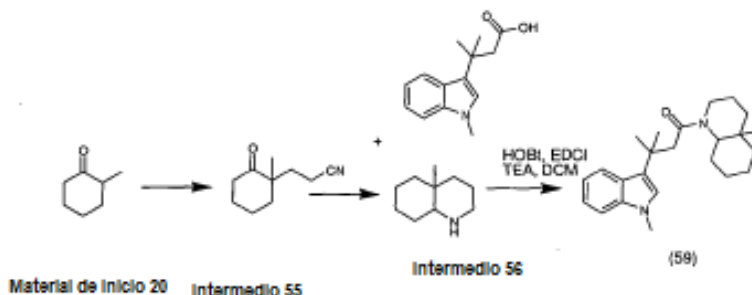
Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 10 mL de THF y fue enfriada a -78°C al que 2- metil 2 buteno (3 mL) se añadió y se agitó durante 15 minutos. Otro matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-53 (557 mg, 2.59mmol) y *te*TA butanol (15 mL) y se agitó a TA y la solución preparada anterior de THF se añadió a este. Después la masa resultante fue enfriada a 0°C al que NaH₂PO₄ (1.42 g) en agua se añadió seguido por la adición de NaClO₂ (0.35g) en agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y se mitigó con agua y se ajustó a 1-2 usando 1N HCl y se extrajo con etil acetato y concentrada para arrojar Intermedio-54 (480 mg). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO-*d*₆): δ 11.82(s,1H), 7.69-7.71(d,1H), 7.35-7.38(d,1H), 7.09-7.14(t,1H), 7.05(s,1H), 6.96-7.01(t,1H), 3.71(s,3H), 2.66(s,2H), 1.48(s,6H)

Síntesis del compuesto (58): el compuesto (58) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (58). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,CDCl₃): δ 7.72-7.74(d,1H), 7.20-7.23(d,1H), 7.11-7.16(t,1H), 7.03(s,1H), 6.76(s,1H), 4.34-4.53(m,1H), 3.65(s,1H), 3.07-3.29(,2H), 2.75-2.84(m,2H), 2.75-2.84(m,2H), 2.27-2.39(m,4H), 1.54-1.56(d,6H), 1.38-1.43(m,3H), 1.07(m,2H), 0.09(m,2H), 0.37-0.65(m,2H). LC-MS (M+H)⁺ = 353.3; Pureza HPLC: 92.52%.

EJEMPLO 59: 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)- ilo)butan-1-ona (59)



Esquema Sintético-37

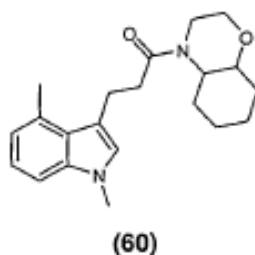


Síntesis de 3-(1-metil-2-oxociclohexilo)propanonitrilo (Intermedio-55): To a se agitó solución de Material de inicio-20 (5g, 44.6 mmol) en 15 mL de DMF, Triton-B (40% solución de Binzilo trimetilammonium hidroxide) (20.5 mL, 49.0 mmol) se añadió en 10 mL de DMF gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. A este acrilonitrilo (2.6 g, 49.0 mmol) en 15 mL de DMF se añadió y se agitó durante 16 horas. Después la mezcla de reacción fue poured en agua y se extrajo con etil acetato, y concentrada. El material crudo se purificó por cromatografía de columna usando hexanos: etil acetato como eluyente para arrojar Intermedio-55 (975 mg).

Síntesis de 4a-metildecahidroquinolina (Intermedio-56): A solución de Intermedio-55 (500 mg, 3.0261 mmol) en 25 mL de metanol se añadió a 10% de Pd/C (100 mg, 20% p/p) bajo N₂ atmósfera de. Gas N₂ fue purgada 5 min y después la mezcla de reacción fue mantenida bajo atmósfera de hidrógeno a 0.413685 MPa durante 16 h. Después de la reacción, el catalizador fue filtrado y el disolvente fue concentrado para arrojar Intermedio-56 (287 mg).

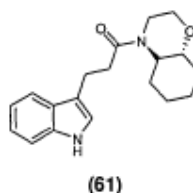
Síntesis del compuesto (59): el compuesto (59) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (59). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.73(m,1H), 7.18-7.21(m,1H), 7.02-7.14(m,1H), 7.00-7.02(m,1H), 6.75-6.76(m,1H), 4.10-4.40(m,1H), 3.63-3.64(d,3H), 2.62-3.00(m,5H), 1.64-1.66(m,3H), 1.52-1.55(m,6H), 0.62-1.46(m,11H). LC-MS (M+H)⁺ = 367.3; Pureza HPLC: 96.39%.

EJEMPLO 60: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (60)

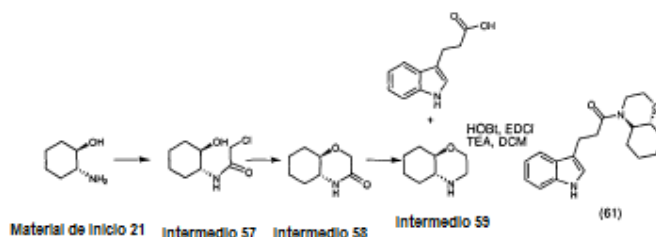


Síntesis del compuesto (60): el compuesto (60) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (60). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6.99-7.05(m,2H), 6.76-6.78(m,2H), 4.16-4.34(m,1H), 3.70-3.88(m,1H), 3.63-3.64(d,3H), 3.16-3.43(m,5H), 2.83-2.97(m,1H), 2.47- 2.73(m,4H), 0.90-1.90(m,9H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; Pureza HPLC: 98.03%.

EJEMPLO 61: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-[(trans-4a,8a)-octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4- il]propan-1-ona (61)



Esquema Sintético-38



Síntesis de 2-cloro-N-[trans-(1,2)-2-hidroxiclohexilo]acetamide (Intermedio-57):

Material de inicio (1 g, 6.6 mmol) fue suspendido en DCM (10 mL) y trietilamina (1.94 mL, 13.9 mmol) se añadió a -10°C. A este cloruro de cloroacetilo (0.53 mL, 6.6 mmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Después de que la reacción fue completada la mezcla de reacción fue diluida con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y se extrajo con 5 percent IPA en etil acetato, y concentrada para arrojar Intermedio-57 (570 mg) como aceite marrón.

Síntesis de (trans-4a,8a)-hexahidro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Intermedio-58):

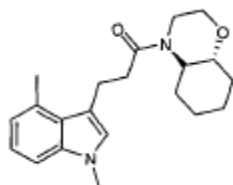
A una solución agitada de Intermedio-57 (570 mg, 2.974 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo atmósfera de N₂, hidruro de sodio (60 por ciento en aceite mineral) (131 mg, 3.2714 mmol) se añadió cuidadosamente y la mezcla se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con 1N HCl y se extrajo con DCM y concentrada. El material crudo se purificó mediante cromatografía en una cromatografía de columna de gel de sílice eluida con DCM: MeOH arrojó Intermedio-58 (300 mg).

Síntesis de (trans-4a,8a)-octahidro-2H-1,4-benzoxazine (Intermedio-59):

Intermedio-58 (250 mg, 1.6114 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de aluminio litio (153 mg, 4.0286 mmol) a 0°C. Después la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con 15% solución de hidróxido de sodio y los sólidos insolubles se eliminaron por filtración. La capa acuosa se extrajo con dietil éter. Capa orgánicas se secaron por sulfato de sodio y concentradas para arrojar Intermedio-59 (170 mg) como aceite marrón pálido.

Síntesis del compuesto (61): el compuesto (61) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (61). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.00(s,1H), 7.52-7.55(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.02-7.14(m,2H), 6.95(s,1H), 3.67-3.73(m,3H), 3.03-3.44(m,3H), 3.05-3.10(m,2H), 2.87-2.90(m,1H), 2.45-2.66(m,4H), 2.15(s,1H), 1.81-1.84(m,2H), 1.60-1.64(m,2H). LC-MS (M+H)⁺ = 313.2; Pureza HPLC: 94.77%.

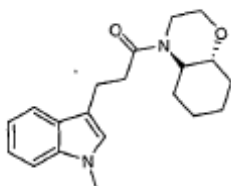
EJEMPLO 62: 3-(1,4-dimetil-1H-indol-3-ilo)-1-[(trans-4a,8a)-octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilo]propan-1-ona (62)



(62)

Síntesis de (62): el compuesto (62) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener. ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 6.99-7.06(m,2H), 6.75-6.77(d,2H), 3.68-3.86(m,3H), 3.63(s,3H), 3.35-3.48(m,2H), 3.12-3.29(m,3H), 2.64(s,3H), 2.50-2.61(m,2H), 1.05-2.14(m,8H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; Pureza HPLC: 94.06%.

EJEMPLO 63: 3-(1-metil-1H-indol-3-ilo)-1-[(trans-4a,8a)-octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilo]propan-1-ona (63)

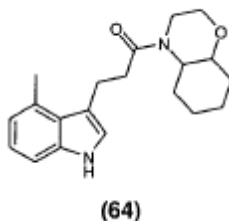


(63)

40

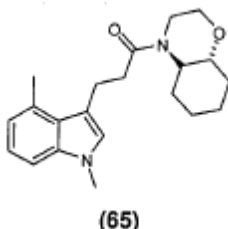
Síntesis del compuesto (63): el compuesto (63) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (63). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.53(d, 1H), 7.12-7.23(m, 2H), 7.01-7.06(t, 1H), 6.81(s, 1H), 3.68-3.76(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.22-3.48(m, 4H), 3.03-3.08(t, 2H), 2.51-2.69(m, 2H), 1.05-2.12(m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 327.2; Pureza HPLC: 96.13%.

EJEMPLO 64: 3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (64)



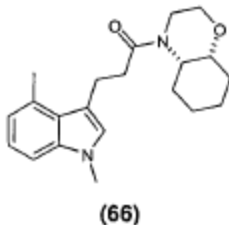
Síntesis del compuesto (64): el compuesto (64) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (64). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.94(s, 1H), 7.10-7.14(m, 1H), 6.90-7.02(m, 2H), 6.76-6.80(t, 1H), 4.11-4.35(m, 1H), 3.66-3.87(m, 1H), 3.13-3.49(m, 5H), 2.47-2.99(m, 6H), 0.91-1.97(m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 327.2; Pureza HPLC: 98.86%.

EJEMPLO 65: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-[trans-(4a,8a)-octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo]propan-1-ona (Pico-1) (65)



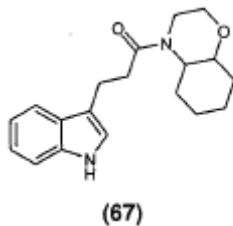
Síntesis del compuesto (65) (Pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (60) se separó por cromatografía de columna de fase inversa para arrojar el compuesto (65) (Pico-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.99-7.06(m, 2H), 6.75-6.77(d, 2H), 3.68-3.76(m, 3H), 3.63(s, 3H), 3.40-3.48(m, 2H), 3.08-3.35(m, 3H), 2.64(s, 3H), 2.45-2.61(m, 2H), 1.05-2.14(m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; Pureza HPLC: 97.63% (columna: Zorbax eclipse XDB-C18, TA = 15.84 min, fase móvil: 0.01%TFA:MeCN gradiente).

EJEMPLO 66: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-[cis-(4a,8a)-octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo]propan-1-ona Pico-2 (66)



Síntesis del compuesto (66) (Pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (60) se separó por cromatografía de columna de fase inversa para arrojar el compuesto (66) (Pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.98-7.06(m, 2H), 6.76-6.78(m, 2H), 4.16-4.34(m, 1H), 3.69-3.87(m, 1H), 3.63(d, 3H), 3.07-3.43(m, 5H), 2.81-2.97(m, 1H), 2.43-2.73(m, 5H), 0.91-1.94(m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; Pureza HPLC: 96.84%(columna: Zorbax eclipse XDB-C18, TA = 16.19 min, fase móvil: 0.01%TFA:MeCN gradiente).

EJEMPLO 67: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (67)

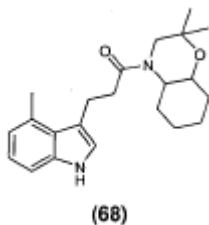


5

Síntesis del compuesto (67): el compuesto (67) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (66). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.02(s,1H), 7.53-7.56(m,1H), 7.27-7.30(m,1H), 7.02-7.15(m,2H), 6.96(s,1H), 4.13-4.32(m,1H), 3.61-3.84(m,1H), 3.03-3.47(m,5H), 2.47-2.93(m,3H), 0.94-2.12(m,8). LC-MS (M+H)⁺ = 313.2; Pureza HPLC: 98.01%.

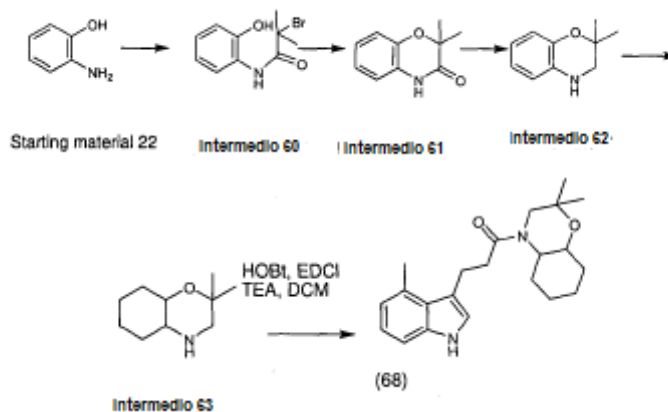
10

EJEMPLO 68: 1-(2,2-dimetiloctahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)propan-1-ona (68)



15

Esquema Sintético-39



20

25

Síntesis de 2-bromo-*N*-(2-hidroxifenilo)-2-metilpropanamida (Intermedio-60): Intermedio-60 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-57 (Esquema 38).

Síntesis de 2,2-dimetil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (Intermedio-61): Intermedio-61 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-58 (Esquema 38).

30 Síntesis de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina (Intermedio-62): Intermedio-62 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-29 (Esquema 22).

Síntesis de 2,2-dimetil-2*H*-1,4-benzoxazina (Intermedio-63):

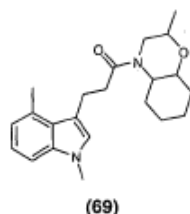
Intermedio-63 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-30 (Esquema 22).

35 Síntesis del compuesto (68): el compuesto (68) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (68). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.93(s,1H), 7.10-7.13(d,1H), 6.91-7.02(m,2H), 6.76-6.81(m,1H), 4.04-4.40(m,1H), 3.39-3.80(m,1H), 2.96-3.31(m,4H), 2.51-2.81(m,6H), 1.65-1.93(m,3H), 1.04-1.41(m,10H). LC-MS (M+H) $^+$ = 355.22; Pureza HPLC: 94.97%.

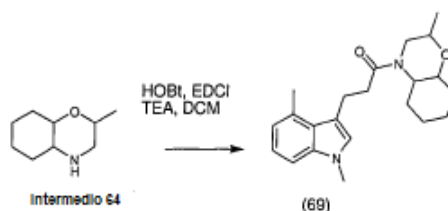
EJEMPLO 69: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (69)

5



Esquema Sintético-40

10



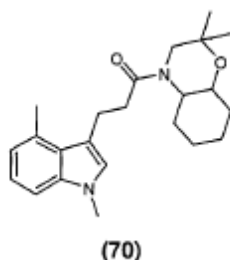
15 Síntesis de Intermedio-64 (2-metiloctahidro-2*H*-1,4-benzoxazina):

Intermedio-64 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-63 (Esquema 39).

20 Síntesis del compuesto (69): el compuesto (69) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (69). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.99-7.06(m,2H), 6.77-6.77(d,2H), 3.86-4.31(m,1H), 3.63(s,3H), 3.29-3.44(m,2H), 3.16-3.13(m,3H), 3.04-3.12(m,1H), 2.68-2.75(m,1H), 2.64(s,3H), 2.42-2.61(m,2H), 1.80-2.24(m,1H), 1.63-1.76(m,3H), 1.29-1.43(m,2H), 1.11-1.13(d,1H), 1.01-1.07(m,2H), 0.92-0.98(m,1H). LC-MS (M+H) $^+$ = 355.2; Pureza HPLC: 95.0%.

EJEMPLO 70: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(2,2-dimetiloctahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (70)

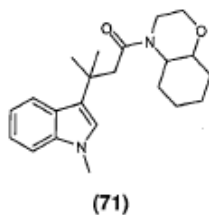
25



30

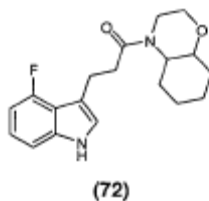
35 Síntesis del compuesto (70): el compuesto (70) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (70). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.99-7.06(m,2H), 6.76-6.78(m,2H), 4.03-4.39(m,1H), 3.62-3.63(d,3H), 3.41(m,1H), 2.95-3.29(m,4H), 2.47-2.80(m,5H), 0.99-1.93(m,14H). LC-MS (M+H) $^+$ = 369.2; Pureza HPLC: 98.90%.

EJEMPLO 71: 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)butan-1-ona (71)

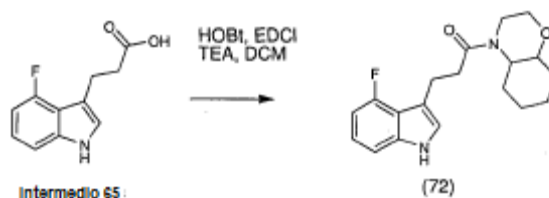


10 Síntesis del compuesto (71): el compuesto (71) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (71). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 7.70-7.79(m,1H), 7.35-7.40(t,1H), 7.03-7.11(m,3H), 4.04-4.11(m,1H), 3.70(m,3H), 3.50(m,3H), 2.00-3.40(m,5H), 0.83-1.70(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 355.3; Pureza HPLC: 88.82%.

EJEMPLO 72: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (72)



Esquema Sintético-41



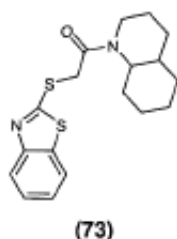
Síntesis de ácido 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)propanoico (Intermedio-65): Intermedio-65 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-28 (Esquema 21).

25 Síntesis del compuesto (72): el compuesto (72) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (72). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃):8.12(s,1H), 6.99-7.08(m,2H),6.95(s,1H), 6.64-6.74(m,1H), 4.15-4.20(m,1H), 3.66-3.85(m,1H), 3.12-3.43(m,4H), 2.65-2.97(m,3H), 1.18-2.10(m,9H). LC-MS (M+H)⁺ = 331.2; Pureza HPLC: 97.15%.

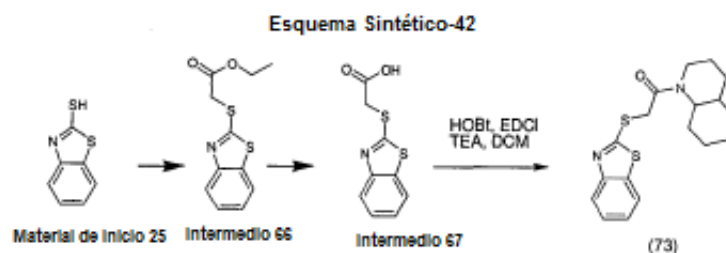
30

EJEMPLO 73: 2-(1,3-benzotiazol-2-ilosulfanilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona

5



10



15

Síntesis de etil (1,3-benzotiazol-2-ilosulfanilo)acetato (Intermedio-66): A un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargaron 10 mL de dimetilformamida. A este Material de inicio-25 (1.0 g, 5.979 mmol) seguido por carbonato de potasio (2.477 g, 17.925 mmol) se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después etilbromoacetato (1.997 g, 11.958 mmol) se añadió. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción fue concentrada. El crudo resultante se tomó en etil acetato (100 mL) y lavada con agua (100 mL X 3), salmuera (100mL) y concentrada para arrojar Intermedio-66 (2.6 g).

20

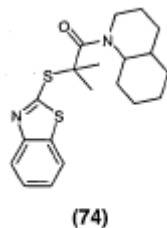
Síntesis de (1,3-benzotiazol-2-ilosulfanilo)ácido acético (Intermedio-67): A un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargaron 15 mL de tetrahidrofurano, 0.5 mL agua, 0.5mL metanol. A este Intermedio-66 (2.6g, 10.262 mmol), seguido por hidróxido de litio (738.9 mg, 30.788 mmol) se añadieron a 0°C. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de terminar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se diluyó con 10mL de agua y lavada con 20mL diclorometano DCM (2 X 10mL). Después la capa acuosa fue acidificada con 1N HCl (f = 2), y los sólidos resultantes se filtraron y secaron para arrojar Intermedio-67 (1.17g).

25

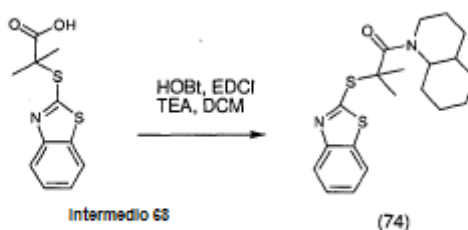
30

Síntesis del compuesto (73): el compuesto (73) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (73). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.69-5 7.73(m,1H), 7.58-7.60(d,1H), 7.21-7.28(m,1H), 7.11-7.16(t,1H), 4.33-4.40(m,1H), 4.19-4.29(m,2H), 3.78-3.82(m,1H), 2.47-3.05(m,1H), 1.56-1.77(m,5H), 1.42(s,2H), 1.14-1.33(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 347.1; Pureza HPLC: 97.01%.

EJEMPLO 74: 2-(1,3-benzotiazol-2-ilosulfanilo)-2-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (74)



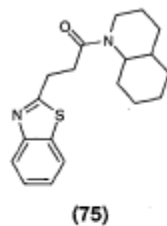
Esquema Sintético-43



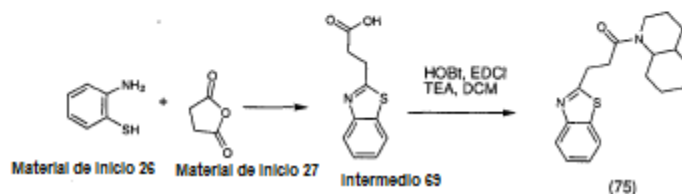
Síntesis de ácido 2-(1,3-benzotiazol-2-ilosulfanilo)-2-metilpropanoico (Intermedio- 68): Intermedio-68 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-67 (Esquema 42).

15 Síntesis del compuesto (74): el compuesto (74) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer 1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (77). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.68-7.71(m,1H), 7.33-7.38(m,1H), 7.23-7.29(m,1H), 4.58-4.62(m,2H), 2.69-3.05(m,1H), 1.63-1.72(m,12H), 1.42-1.45(m,1H), 1.22-1.40(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 375.1; Pureza HPLC: 91.48%.

EJEMPLO 75: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (75)



Esquema Sintético-44

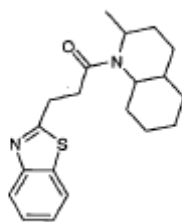


Síntesis de ácido 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)propanoico (Intermedio-69):

35 Material de inicio-27 (3.97 mmol) en benceno se añadió gota a gota a la solución de material de inicio-26 (3.97 mmol) en benceno. La solución resultante fue calentada a reflujo durante 2 horas. Después de 2 horas la masa de reacción enfriada a temperatura ambiente y se extrajo con 10% solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa fue acidificada usando HCl conc. (3ml) a 0°C. Los sólidos resultantes se filtraron y secaron a temperatura ambiente para obtener Intermedio-69 (660mg).

Síntesis del compuesto (75): el compuesto (75) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (75). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.93-7.97(m,1H), 7.81-7.84(d,1H), 7.41-7.46(m,1H), 7.31-7.36(m,1H), 4.49-4.67(m,1H), 3.65-3.83(m,1H), 3.44-3.51(m,2H), 2.61-3.10(m,3H), 1.71-1.78(m,6H), 1.30-1.42(m,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 329.1; Pureza HPLC: 98.13%.

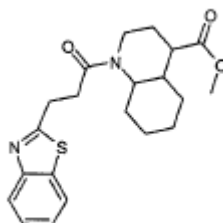
EJEMPLO 76: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2H)-ilo)propan-1-ona (76)



(76)

Síntesis del compuesto (76): el compuesto (76) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (76). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.45-4.70(m,1H), 3.67-4.08(m,1H), 3.40-3.45(t,2H), 2.94-3.05(m,1H), 2.77-2.85(m,1H), 1.58-1.76(m,9H), 1.20-1.23(d,7H). LC-MS (M+H)⁺ = 343.1; Pureza HPLC: 95.24%.

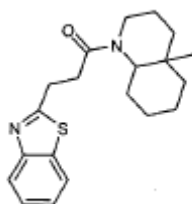
EJEMPLO 77: metil 1-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)propanoilo] decahidroquinolina-4- carboxilato (80)



(77)

Síntesis del compuesto (77): el compuesto (77) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (77). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.35-7.39(t,1H), 7.25-7.30(t,1H), 3.86-4.32(m,1H), 3.61(d,3H), 3.39-3.44(t,2H), 2.55-3.01(m,2H), 0.90-2.24(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 387.2; Pureza HPLC: 95.28%.

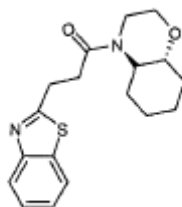
EJEMPLO 78: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2H)-ilo)propan-1-ona (78)



(78)

Síntesis del compuesto (78): el compuesto (78) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (78). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.89(m,1H), 7.74-7.77(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.23-4.50(m,1H), 3.31-3.64(m,3H), 2.54-3.09(m,3H), 0.84-1.96(m,15H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343.2$; Pureza HPLC: 97.13%.

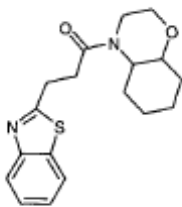
EJEMPLO 79: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-[trans-(4a,8a)-octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilo]propan-1-ona (79)



(79)

Síntesis del compuesto (79): el compuesto (79) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (79). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.35-7.39(t,1H), 7.25-7.30(t,1H), 3.80-3.93(m,2H), 3.39-3.55(m,5H), 2.78-2.96(m,2H), 1.18-2.22(m,9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 331.22$; Pureza HPLC: 96.52%.

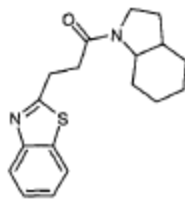
EJEMPLO 80: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (80)



(80)

Síntesis del compuesto (80): el compuesto (80) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (80). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.89(m,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.34-7.40(m,1H), 7.25-7.30(m,1H), 4.11-4.31(m,1H), 3.80-103.91(m,1H), 3.31-3.57(m,5H), 2.68-3.04(m,2H), 1.66-2.24(m,6H), 1.32-1.44(m,3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 331.2$; Pureza HPLC: 94.03%.

EJEMPLO 81: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidro-1H-indol-1-ilo)propan-1-ona (81)



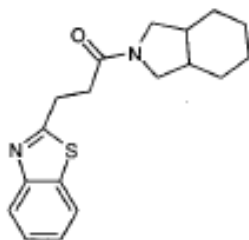
(81)

Síntesis del compuesto (81): el compuesto (81) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (81). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.89-7.91(d,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.36-7.41(t,1H), 7.26-7.31(t,1H), 3.64-4.03(m,1H), 3.32-3.52(m,3H), 2.71-2.97(m,2H), 0.95-2.24(m,12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315.1$; Pureza HPLC: 95.99%.

EJEMPLO 82: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidro-2*H*-isoindol-2-ilo)propan-1-ona (82)

5



(82)

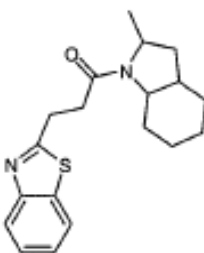
10

Síntesis del compuesto (82): el compuesto (82) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (82). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.91-7.94(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.37-7.42(t,1H), 7.27-7.32(t,1H), 3.22-3.47(m,6H), 2.81-2.91(m,2H), 2.10-2.21(m,2H), 1.89(s,1H), 1.30-1.40(m,7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315.2$; Pureza HPLC: 98.47%.

15

EJEMPLO 83: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(2-metiloctahidro-1*H*-indol-1-ilo)propan-1-ona (83)

20



(83)

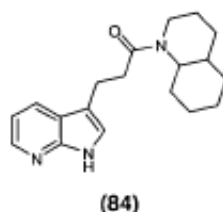
25

Síntesis del compuesto (83): el compuesto (83) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (83). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.90(d,1H), 7.75-7.77(d,1H), 7.35-7.40(t,1H), 7.25-7.30(t,1H), 3.86-4.13(m,1H), 3.62-3.69(m,1H), 3.34-3.52(m,2H), 2.68-2.97(m,2H), 1.80-2.14(m,4H), 1.00-1.67(m,10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329.2$; Pureza HPLC: 97.23%.

30

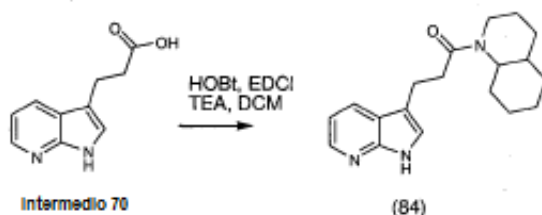
EJEMPLO 84: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)propan-1-ona (84)

5



Esquema Sintético-45

10



Síntesis de ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)propanoico (Intermedio-70):

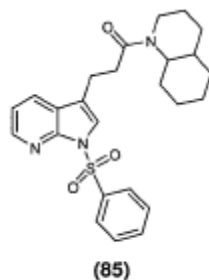
Intermedio-70 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-9 (Esquema 4).

15

Síntesis del compuesto (84): el compuesto (84) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (84). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9.77-9.80(d,1H), 8.29-8.30(d,1H), 7.93-7.96(m,1H), 7.16-7.18(d,1H), 7.05-7.11(m,1H), 4.50-4.68(m,1H), 3.57-3.65(m,1H), 3.07-3.15(m,2H), 2.56-2.95(m,4H), 1.25-1.87(m,12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 312.3$; Pureza HPLC: 95.95%.

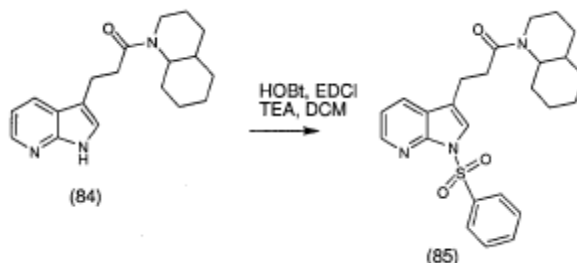
EJEMPLO 85: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-[1-(fenilosulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo]propan-1-ona (85)

20



25

Esquema Sintético-46



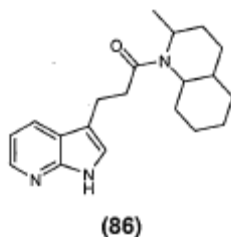
30

Síntesis del compuesto (85): el compuesto (85) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el (51) (Esquema 34). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (85). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.34-8.36(t,1H), 8.09-8.13(t,2H), 7.78-7.81(d,1H), 7.37-7.49(m,4H), 7.08-7.14(m,1H), 4.42-4.59(m,1H), 3.48-3.60(m,1H), 2.89-2.97(m,2H), 2.47-2.75(m,3H), 1.25-1.74(m,13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 452.2$; Pureza HPLC: 99.87%.

35

EJEMPLO 86: 1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)propan-1-ona (86)

5

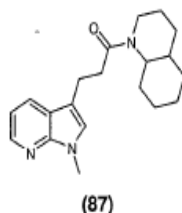


Síntesis del compuesto (86): el compuesto (86) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (86). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 9.48(s,1H), 8.21-8.23(d,1H), 7.86-7.90(m,1H), 6.98-7.09(m,2H), 4.46-4.70(m,1H), 3.47-3.90(m,1H), 3.03-3.08(m,2H), 2.49-2.77(m,2H), 1.07-1.86(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.2; Pureza HPLC: 97.13%.

10

EJEMPLO 87: 3-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)- ilo)propan-1-ona (87)

15

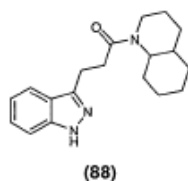


Síntesis del compuesto (87): el compuesto (87) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (87). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.25(s,1H), 7.82-7.84(m,1H), 6.94-7.00(m,2H), 4.43-4.61(m,1H), 3.77(s,1H), 3.38-3.62(m,1H), 2.98-3.05(m,2H), 2.45-2.92(m,4H), 1.18-1.66(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.3; Pureza HPLC: 98.68%.

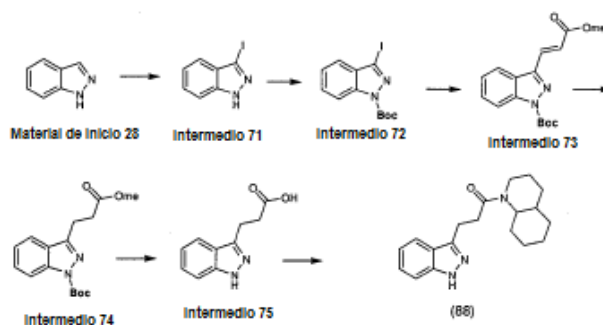
20

EJEMPLO 88: 3-(1*H*-indazol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (88)

25



Esquema Sintético-47



30

35 Síntesis de 3-iodo-1*H*-indazol (Intermedio-71):

Material de inicio-28 (42mmol) en DMF (50ml) fue enfriado a 0°C. Después hidróxido de potasio (84.6mmol) se añadió seguido por la adición de Yodo (42mmol). La mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción fue diluida con agua helada y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y evaporada para arrojar Intermedio-71 (8g, sólido amarillo pálido).

5 Síntesis de *tert*-butilo 3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilato (Intermedio-72):

DMAP (16.37mmol) se añadió a Intermedio-71(39 mmol) en acetonitrilo (50ml). La mezcla de reacción fue después enfriada a 0°C. Anhidro de BOC (39.9mmol) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. La reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla de reacción fue diluida con agua (100ml) y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre anhidro Na₂SO₄ y evaporada para obtener Intermedio-72 (7g, sólido amarillo pálido).

Síntesis de *tert*-butilo 3-[(1*E*)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-ilo]-1*H*-indazol-1-carboxilato (Intermedio-73):

A Trietilamina (3ml), Intermedio-72 (5.8mmol) se añadió al que metil acrilato (5.8mmol) fue además añadido. La mezcla de reacción fue purgada con argón durante 10 minutos. El acetato Pd (II) (0.5mmol) y tri-*o*-tolilo fosfina (0.5mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La reacción fue llevada a cabo durante 16 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se filtró mediante celita, el filtrado fue diluido con etil acetato (250ml) y lavada con NaHCO₃ (50ml) y solución de salmuera. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y el producto crudo obtenido evaporando la capa orgánica bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado usando columna de gel de sílice usando Hexano y Etil acetato como eluyente, para obtener Intermedio-73 (500mg, líquido amarillo pálido). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24-8.27(d, 1H), 8.13-8.16(d, 1H), 7.85-7.90 (d, 1H), 7.65-7.71(t, 1H), 7.45-7.50(t, 1H), 6.96-7.02(d, 1H), 3.80(s, 3H), 1.67(s, 9H).

Síntesis de *tert*-butilo 3-(3-ethoxy-3-oxopropilo)-1*H*-indazol-1-carboxilato (Intermedio-74):

Intermedio-73 (1.58mmol) disuelto en EtOAc (10ml) se tomó en un matraz agitador. A esta mezcla de reacción 10% Pd-C (20% p/p) se añadió. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (0.344737 MPa) durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de 5 horas la mezcla de reacción se filtró mediante celita. El filtrado fue además concentrada para arrojar Intermedio-74 (200mg, líquido amarillo pálido). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.99-8.02(d,1H), 7.62-7.65(d, 1H), 7.44-7.47 (t, 1H),7.21-7.26(t, 1H), 3.63 (s,3H), 3.21-3.26(t,2H), 2.84-2.89(t,2H), 1.65(s, 9H).

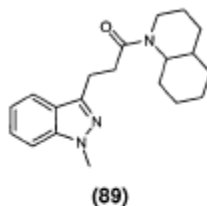
Síntesis de ácido 3-(1*H*-indazol-3-ilo) propanoico (Intermedio-75):

Intermedio 74 (0.6mmol) se añade a un disolvente (igual relación que los disolventes THF (2ml) y MeOH (2ml)) al que LiOH (3.4mmol) solución en 1ml agua se añade además. La reacción fue permitida durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla de reacción fue concentrada, y acidificada con 1N HCl (f = 2). La mezcla de reacción fue después extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y evaporada para obtener Intermedio-75(100mg, líquido amarillo pálido).

Síntesis del compuesto (88): el compuesto (88) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (88). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.72-7.74(d,1H), 7.36-7.47(m,2H), 7.11-7.16(m,1H), 4.42-4.61(m,1H), 3.57-3.74(m,1H), 3.10-3.35(m,3H), 2.22-3.00(m,3H), 1.56-1.67(m,12H). LC-MS (M+H)⁺ = 312.2; Pureza HPLC: 90.23%.

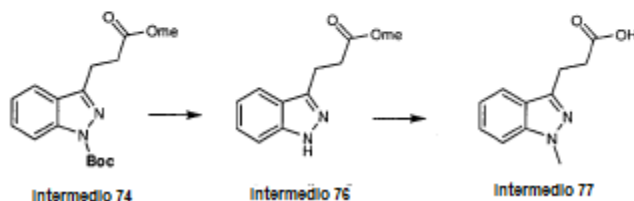
40

EJEMPLO 89: 3-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (89)



5

Esquema Sintético-48



10

Síntesis de etil 3-(1*H*-indazol-3-ilo)propanoato (Intermedio-76):

Intermedio-74 (1.7 mmol) en DCM (5ml) fue enfriada a 0°C, seguido por la adición de TFA (5.1mmol). La reacción fue permitida durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción fue concentrada y diluida con etil acetato (50ml). además lavada con NaHCO₃ solución (20ml), la capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y evaporada para obtener Intermedio-76 (250mg, líquido amarillo pálido).

15

Síntesis de ácido 3-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilo)propanoico (Intermedio-77):

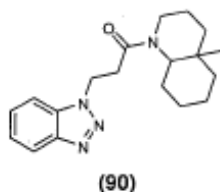
Intermedio-76 (1.2mmol) se añadió a THF seco (5ml) y fue enfriada a 0°C. Después a la mezcla de reacción, NaH (2.4mmol) se añadió. Después de 15 minutos, MeI (1.8mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción fue permitida durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se mitigó con 1N HCl y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y evaporada para obtener Intermedio-77 (100mg, líquido amarillo pálido).

20

Síntesis del compuesto (89): el compuesto (89) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (89). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.64-7.67(d,1H), 7.24-7.33(m,2H), 7.03-7.11(m,1H), 4.44-4.62(m,1H), 3.93-3.95(d,3H), 3.57-3.70(m,1H), 3.21-3.26(m,2H), 2.42-2.93(m,3H), 1.21-1.68(m,13H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.3; Pureza HPLC: 96.80%.

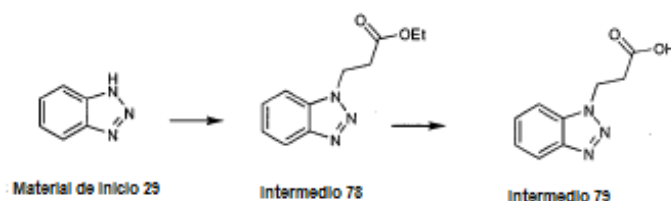
25

EJEMPLO 90: 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (90)



30

Esquema Sintético-49



35

Síntesis de etil 3-(1H-benzotriazol-1-ilo)propanoato (Intermedio-78):

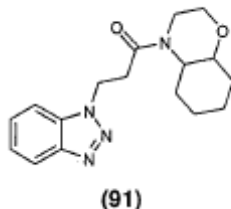
El material de inicio-29 (4.1mmol) en THF seco (5ml) fue enfriada a 0°C, seguido por la adición de NaH (6.0mmol). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada a temperatura ambiente y se le permitió reaccionar durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue nuevamente enfriada a 0°C, seguido por la adición gota a gota de etil 3-bromopropanoato (4.6mmol) en THF (2.5ml). La reacción fue permitida durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de 12 horas la mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y concentrada para obtener Intermedio-78 (70mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.98-8.01(1H,d), 7.55-7.58(d,1H), 7.41-7.46(t,1H), 7.28-7.33(t,1H), 4.82-4.87 (t,2H), 4.00-4.07(t,2H), 3.00-3.05(t,2H), 1.08-1.1(t,3H).

10 Síntesis de ácido 3-(1H-benzotriazol-1-ilo)propanoico (Intermedio-79):

A 0°C, LiOH (1.5mmol) en agua (1ml) se añadió al Intermedio-78 en el disolvente THF: MeOH (1:1, 3ml eac). La reacción fue permitida durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de 12 horas la mezcla de reacción fue concentrada, además acidificada con 1N HCl (f = 2). La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sobre MgSO₄ anhidro, y evaporada bajo presión reducida para obtener Intermedio-79 (60mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.29-8.00(4H,m), 4.82-4.87(t,2H), 3.09-3.14 (t,2H).

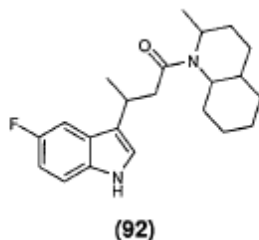
15 Síntesis del compuesto (90): el compuesto (90) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (90). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.96-7.99(m,1H), 7.60-7.62(m,1H), 7.42-7.47(m,1H), 7.28-7.33(m,1H), 4.88-4.94(m,2H), 4.10-4.50(m,1H), 3.20-3.30(m,1H), 2.40-3.20(m,3H), 0.70-1.94(m,15H). LC-MS (M+H)⁺ = 327.2; Pureza HPLC: 99.10%.

EJEMPLO 91: 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)propan-1-ona (91)



30 Síntesis del compuesto (91): el compuesto (91) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (91). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.96-7.99(m,1H),7.57-7.61(m,1H), 7.41-7.46(t,1H), 7.27-7.33(t,1H), 4.89-4.94(m,2H), 3.77-4.11(m,2H), 2.90-3.31(m,5H), 1.18-1.88(m,9H). LC-MS (M+H)⁺ = 315.2; Pureza HPLC: 92.32%.

EJEMPLO 92: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(2-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (92)

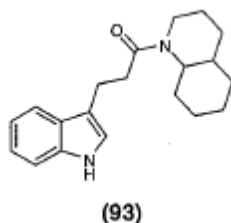


40 Síntesis del compuesto (92): el compuesto (92) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (92). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.00(s,1H), 7.29(m,2H), 6.98(s,1H), 6.82(t,1H), 4.40-4.70(m,1H), 2.61-3.58(m,5H), 1.59(m,9H), 1.35-1.43(t,6H), 1.02(m,3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 357.2; Pureza HPLC: 82.80%.

EJEMPLO 93: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (93)

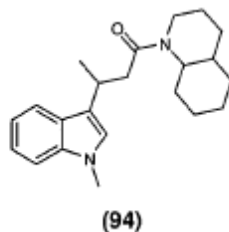
5



Síntesis del compuesto (93): el compuesto (93) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (93). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.75(s,1H), 7.48-7.52(t,1H), 7.30-7.33(m,1H), 7.12(s,1H), 6.93-7.07(m,2H), 4.29-4.48(m,1H), 3.60-3.71(m,1H), 2.43-2.96(m,5H), 1.23-1.70(m, 13H). LC-MS (M+H) $^+$ = 311.1; Pureza HPLC: 97.67%.

EJEMPLO 94: 3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (94)

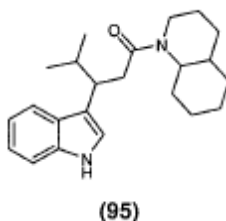
20



Síntesis del compuesto (94): el compuesto (94) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (94). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.57(m,1H), 7.10-7.28(m,2H), 6.98-7.03(m,1H), 6.78-6.80(d,1H), 4.43-4.60(m,1H), 3.65(m,3H), 3.51-3.59(m,2H), 2.37-2.87(m,3H), 0.90-1.63(m,16H). LC-MS (M+H) $^+$ = 339.2; Pureza HPLC: 91.90%.

EJEMPLO 95: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona

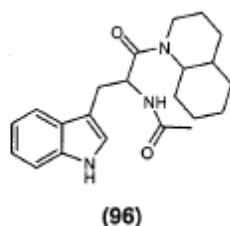
30



Síntesis del compuesto (95): el compuesto (95) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (95). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.51-8.55(d,1H), 7.53-7.61(m,1H), 7.22-7.25(d,1H), 6.94-7.06(m,2H), 6.84(d,1H), 4.32-4.47(m,1H), 3.35-3.65(m,1H), 3.02-3.20(m,1H), 2.28-2.92(m,3H), 0.78-1.99(m,20H). LC-MS (M+H) $^+$ = 353.3; Pureza HPLC: 88.81%.

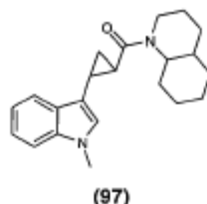
35

EJEMPLO 96: *N*-[3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-1-oxopropan-2-ilo]acetamide (96)

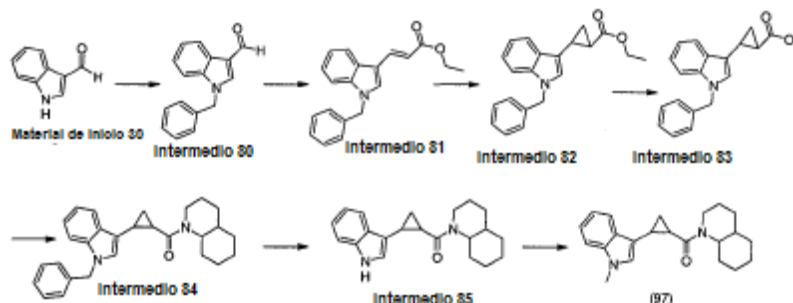


5
10
Síntesis del compuesto (96): el compuesto (96) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 1). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (96). ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 10.78-10.85(m,1H), 8.19-8.22(m,1H), 7.52-7.58(m,1H), 7.30-7.33(m,1H), 6.97-7.11(m,3H), 5.06 (m,1H), 4.20(m,1H), 2.86-3.07(m,3H), 0.96-1.83(m,17H). LC-MS (M+H)⁺ = 368.1; Pureza HPLC: 94.46%.

EJEMPLO 97: [2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)ciclopropilo] (octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)metanona (97)



Esquema Sintético-50



25
30
Síntesis de 1-benzilo-1*H*-indol-3-carbaldehído (Intermedio-80): A un matraz de fondo redondo plano de 3 cuellos de 250 ml se cargaron 40ml de THF. A la solución agitada NaH(1.24g,31.0mmol) se añadió seguido por la adición de Material de inicio-30(3g,20.6mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después bromuro de bencilo (2.7ml, 22.6mmol) se añadió a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con hielo y se extrajo con etilacetato y concentrada. Material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-80 (4.25 g).

Síntesis de etil (2*E*)-3-(1-benzilo-1*H*-indol-3-ilo)prop-2-enoato (Intermedio-81):

35
Intermedio-81 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-7 (Esquema 4). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener Intermedio-81 (3.85 g)

Síntesis de etil 2-(1-benzilo-1*H*-indol-3-ilo)ciclopropanocarboxilato Intermedio-82): A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se cargaron 40ml de DMSO. A este Intermedio-81 (3.5g,11.4mmol), TMSOI (2.7g, 12.6mmol), y después KOH (55mg, 0.98mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 12horas.

Después de que la reacción fue completada (supervisada por TLC) la mezcla de reacción se mitigó con agua y extraída con etil acetato, y concentrada. Material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-82 (655mg).

5 Síntesis de ácido 2-(1-benzilo-1*H*-indol-3-ilo)ciclopropano carboxílico (Intermedio-83): Intermedio-83 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-79 (Esquema 49).

Síntesis de [2-(1-benzilo-1*H*-indol-3-ilo)ciclopropilo] (octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)metanona (Intermedio-84): Intermedio-84 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener Intermedio-84 (275 mg).

10 Síntesis de [2-(1*H*-indol-3-ilo)ciclopropilo](octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)metanona (Intermedio-85): 5ml de DMSO se tomó en a 25ml single neck RB. A este Intermedio-84 (275mg, 0.66mmol) seguido por potassium-t-butóxido (525mg, 4.66mmol) en THF se añadió y se agitó a TA durante 3 horas. Después la reacción se mitigó con NH₄Cl solución y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada fue lavada con DM agua y salmuera solución y concentrada. El producto crudo fue obtenido purificado por columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener Intermedio-85 (18 mg).

20 Síntesis del compuesto (97): el compuesto (97) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-77 (Esquema 48). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (97). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.52-7.58(m,1H), 7.13-7.22(m,2H), 7.01-7.06(m,1H), 6.65-6.78(m,1H), 4.41-4.66(m,1H), 3.84-4.06(m,1H), 3.70(s,3H), 2.98-3.33(m,1H), 2.42-2.76(m,2H), 1.52-1.86(m,9H), 1.26-1.45(m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 337.2; Pureza HPLC: 96.48%.

EJEMPLO 98: 2-(1*H*-indol-3-ilometil)-3-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-oxopropanonitrilo (98)



30 Síntesis del compuesto (98): el compuesto (98) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (98). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.11(s,1H), 7.48-7.55(m,1H), 7.31-7.34(d,1H), 7.09-7.13(m,3H), 4.36-4.59(m,1H), 3.82-4.03(m,1H), 3.26-3.48(m,3H), 2.51-2.85(m,1H), 2.15-2.30(m,1H), 1.93-2.01(m,1H), 1.52-1.64(m,11H). LC-MS (M+H)⁺ = 336.2; Pureza HPLC: 92.84%.

EJEMPLO 99: 2-(1*H*-indol-3-iloxy)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)etanona (99)

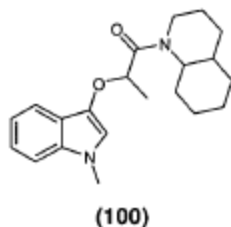


40 Síntesis del compuesto (99): el compuesto (99) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (99). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.53-7.58(t,1H), 7.50(s,1H), 7.20-7.23(d,1H), 7.09-7.14(t,1H), 6.98-

7.03(t,1H), 6.76-6.77(t,1H), 4.57-4.72(m,2H), 4.35-4.52(m,1H), 3.82-4.02(m,1H), 2.54-3.07(m,1H), 1.26-1.78(m,13H).
LC- MS (M+H)⁺ = 313.2; Pureza HPLC: 96.80%.

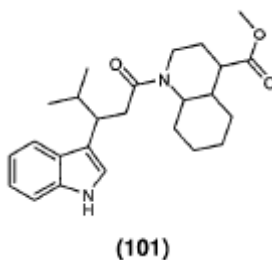
EJEMPLO 100: 2-[(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)oxy]-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)propan-1-ona (100)

5



10 Síntesis del compuesto (100): el compuesto (100) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (100). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.53-7.55(m,1H), 7.14-7.18(m,2H), 6.97-6.99(m,1H), 6.53-6.55(t,1H), 4.71-4.79(m,1H), 4.08-4.58(m,2H), 3.58(d,3H), 2.47-2.95(m,1H), 1.18-1.68(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 341.2; Pureza HPLC: 98.96%.

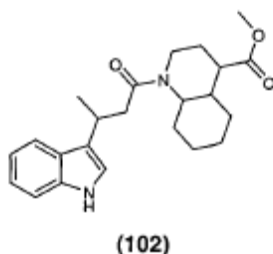
15 EJEMPLO 101: metil 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxilato (101)



20 Síntesis del compuesto (101): el compuesto (101) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (101). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.02(s,1H), 7.56-7.59(d,1H), 7.23-7.26(m,1H), 7.06-7.11(t,1H), 6.97-7.04(t,1H), 6.91-6.92(d,1H), 4.00-4.09(m,1H), 3.66-3.67(d,1H), 3.56(s,3H), 3.45-3.49(d,1H), 3.17-3.24(m,1H), 2.66-2.81(m,2H), 2.24-2.28(m,1H), 1.97-2.15(m,1H), 1.07-1.78(m,11H), 0.93-0.96(d,3H), 0.77-0.80(d,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 411.3; Pureza HPLC: 94.17%.

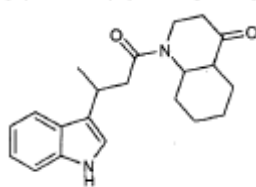
EJEMPLO 102: metil 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4-carboxilato

30



35 Síntesis del compuesto (102): el compuesto (102) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (102). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.99(s,1H), 7.59-7.65(m,1H), 7.25-7.28(d,1H), 6.97-7.12(m,2H), 6.94-6.95(d,1H), 4.00-4.23(m,1H), 3.52-3.65(m,4H), 2.69-2.79(m,1H), 2.43-2.57(m,1H), 2.37(s,1H), 0.95-2.01(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 383.3; Pureza HPLC: 95.38%.

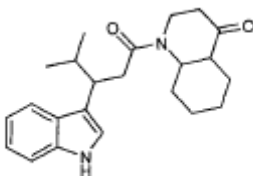
EJEMPLO 103: 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]octahidroquinolin-4(1*H*)-ona (103)



(103)

Síntesis del compuesto (103): el compuesto (103) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (103). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.08(s,1H), 7.57-7.67(m,1H), 7.24-7.30(m,1H), 6.97-7.11(m,3H), 4.45-4.85(m,1H), 3.62-3.67(m,3H), 1.11-3.31(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 339.2; Pureza HPLC:81.37%.

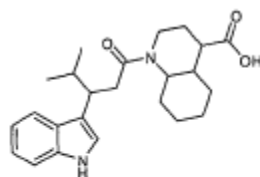
EJEMPLO 104: 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo] octahidroquinolin-4(1*H*)-ona (104)



(104)

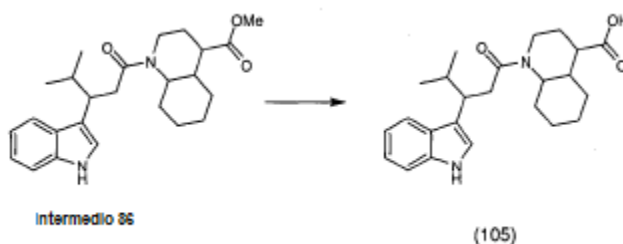
Síntesis del compuesto (104): el compuesto (104) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (104). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.94(s,1H), 7.55-7.61(m,1H), 7.23-7.25(m,1H), 6.95-7.09(m,3H), 4.44-4.84(m,1H), 3.63-3.70(m, 1H), 3.14-3.24(m,1H), 1.94-2.98(m,15H), 1.06-1.08(d,3H), 1.00-1.01(d,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 367.3; Pureza HPLC: 96.24%.

EJEMPLO 105: ácido 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (105)



(105)

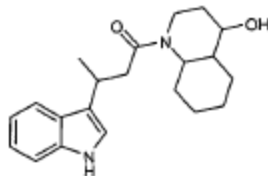
Esquema Sintético-51



Síntesis de metil 1-[3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo] decahidroquinolina-4- carboxilato (Intermedio-86): Intermedio-86 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer (49) (Esquema 32).

Síntesis del compuesto (105): Compuesto (105) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-3 (Esquema 1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.97-8.00(d,1H), 7.56-7.59(d,1H), 7.23-7.25(d,1H), 6.97-7.11(m,2H), 6.92-6.93(d,1H), 4.04-4.21(m,1H), 3.37-3.64(m,1H), 3.07-3.19(m,1H), 2.63-2.90(m,2H), 1.34-2.28(m,14H), 0.94-0.96(,3H), 0.75-0.80(d,3H) LC-MS (M+H) $^+$ = 397.2; Pureza HPLC: 97.21%.

5 EJEMPLO 106: 1-(4-hidroxi-octahidroquinolin-1(2H)-ilo)-3-(1H-indol-3-ilo)butan-1-ona (106)

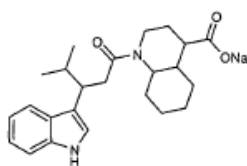


(106)

10 Síntesis del compuesto (106): el compuesto (106) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (106). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.91(s,1H), 7.60-7.62(d,1H), 7.27(m,1H), 7.01-7.13(m,2H), 6.95(s,1H), 3.89-4.51(m,1H), 3.56-3.61(m,2H), 3.12-3.29(m,2H), 1.53-2.76(m,13H), 1.36-1.40(m,3H). LC- MS (M+H) $^+$ = 341.3; Pureza HPLC: 89.75%.

15

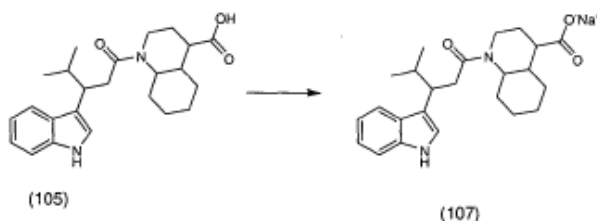
EJEMPLO 107: sal sódica de ácido 1-[3-(1H-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (107)



(107)

20

Esquema Sintético-52

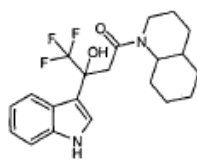


25

Síntesis del compuesto (107): A la solución agitada del compuesto (105) (25 mg, 0.063 mmol) en THF, MeOH y agua, NaHCO_3 (0.063 mmol) se añadió a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue concentrada. El material crudo resultante fue triturated con éter para arrojar el compuesto (107) (24 mg) como sólido blanco. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.90(s,1H), 7.44-7.52(m,1H), 7.28-7.31(d,1H), 6.92-7.05(m,3H), 4.17(m,1H), 3.70-3.90(m,1H), 3.165-3.21(m,4H), 2.64-2.67(m,2H), 1.40-2.31(m,11H), 0.80-0.90(m,6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 397.2; Pureza HPLC: 89.15%.

30

EJEMPLO 108: 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(1H-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2H)- ilo)butan-1-ona (108)

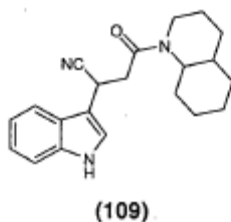


(108)

35

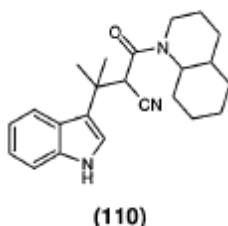
Síntesis del compuesto (108): Compuesto (108) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (108). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.15(s,1H), 7.70(m,1H), 7.29-7.37(m,3H), 7.08-7.12(m,1H), 4.25-4.43(m,1H), 3.51-3.62(m,1H), 3.29-3.37(m,1H), 2.76-3.05(m,1H), 1.30-1.82(m,14H). LC-MS (M+H) $^+$ = 395.1; Pureza HPLC: 97.32%.

EJEMPLO 109: 2-(1*H*-indol-3-ilo)-4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-4-oxobutanenitrilo (109)



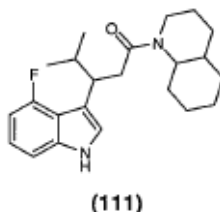
Síntesis del compuesto (109): Compuesto 109 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (109). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.15(s,1H), 7.61-7.66(t,1H), 7.32-7.36(m,1H), 7.20-7.25(m,2H), 7.08-7.17(m,1H), 4.66-4.72(m,1H), 4.40-4.62(m,1H), 3.37-3.48(m,1H), 2.48-3.13(m,3H), 1.30-1.84(m,13H). LC-MS (M+H) $^+$ = 336.1; Pureza HPLC: 98.95%.

EJEMPLO 110: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-3-metil-2-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilocarbonilo)butanenitrilo (110)



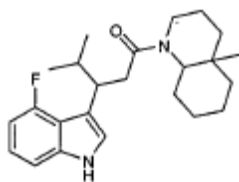
Síntesis del compuesto (110): el compuesto (110) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (110). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.08(s,1H), 7.61-7.72(m,1H), 7.30-7.33(m,1H), 7.01-7.16(m,3H), 4.35-4.40(m,1H), 3.00-3.20(m,1H), 2.25-2.41(m,2H), 1.07-1.78(m,19H). LC-MS (M+H) $^+$ = 362.4; Pureza HPLC: 95.88%.

EJEMPLO 111: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona (111)



Síntesis del compuesto (111): el compuesto (111) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (111). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.19-8.23(d,1H), 7.09-7.12(d,1H), 7.05(m,1H), 6.97(m,1H), 6.73-6.81(m,1H), 4.36-4.50(m,1H), 3.59-3.79(m,1H), 3.00-3.30(m,1H), 2.60-2.96(m,2H), 2.10-2.45(m,1H), 1.00-1.48(m,14H), 0.75-0.88(m,6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 371.2; Pureza HPLC: 99.54%.

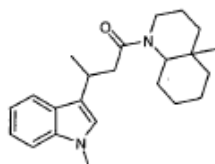
EJEMPLO 112: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona (112)



(112)

Síntesis del compuesto (112): Compuesto (112) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (112). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.28-8.34(d,1H), 7.07-7.12(m,1H), 6.95-7.04(m,2H), 6.68-6.76(m,1H), 4.12-4.43(m,1H), 3.58-3.67(m,1H), 3.25-3.39(m,1H), 2.92-3.00(m,1H), 2.68-2.87(m,2H), 2.43-2.56(m,1H), 1.21-2.03(m,12H), 0.77-1.04(m,9H). LC-MS (M+H)⁺ = 385.3; Pureza HPLC: 98.01%.

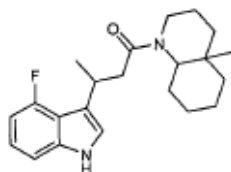
EJEMPLO 113: 3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (113)



(113)

Síntesis del compuesto (113): el compuesto (113) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (113). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.56-7.60(m,1H), 7.20-7.22(m,1H), 7.11-7.16(t,1H), 6.99-7.04(t,1H), 6.80-6.82(d,1H), 3.80-3.83(m,1H), 3.66-3.73(m, 3H), 3.53-3.62(m,1H), 2.64-2.82(m,4H), 2.49-2.59(m,2H), 1.52-2.15(m,10H), 1.34-1.42(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 353.3; Pureza HPLC: 88.48%.

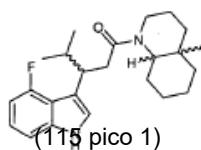
EJEMPLO 114: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (114)



(114)

Síntesis del compuesto (114): Compuesto (114) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener (114). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.13(s,1H), 6.96-7.07(m,2H), 6.92-6.93(m,1H), 6.65-6.73(m,1H), 4.20-4.48(m,1H), 3.38-3.65(m,2H), 2.80-2.97(m,1H), 2.37-2.59(m,1H), 1.14-1.97(m,16H), 0.76-0.79(m,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 357.3; Pureza HPLC: 98.46%.

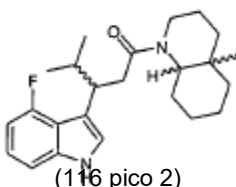
EJEMPLO 115: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona, pico-1) (115)



(115 pico 1)

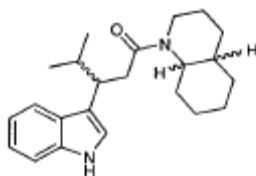
Síntesis del compuesto (115) (Pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (112) se separaron por HPLC de fase inversa para arrojar el compuesto (115) (pico 1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.31(d,1H), 7.02-7.05(d,1H), 6.92-6.99(m,1H), 6.85(s,1H), 6.62-6.68(t,1H), 4.05-4.36(m,1H), 3.17-3.57(m,2H), 2.85-2.95(m,2H), 2.66-2.68(m,1H), 1.58-2.63(m,13H), 0.69-0.96(m,9H). LC-MS (M+H) $^+$ = 385.3; Pureza HPLC: 99.62%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μM ; TA = 16.97 min; Fase móvil: MeCN: H₂O (6:4).

EJEMPLO 116: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(4a-metiloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona pico-2) (116)



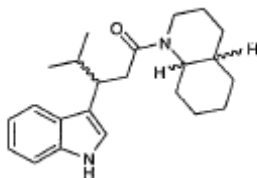
Síntesis del compuesto (116) (Pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (112) se separaron por HPLC de fase inversa para arrojar el compuesto (116) (pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.47(s,1H), 7.02-7.05(d,1H), 6.87-6.98(m,2H), 6.85(s,1H), 6.60-6.88(t,1H), 4.04-4.37(m,1H), 3.24-3.60(m,1H), 2.85-2.95(m,1H), 2.65-2.76(m,2H), 1.58-2.46(m,13H), 0.69-0.96(m,9H). LC-MS (M+H) $^+$ = 385.3; Pureza HPLC: 98.53%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μM ; TA = 17.70 min; Fase móvil: MeCN: H₂O (6:4).

EJEMPLO 117: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona (117 pico 1)



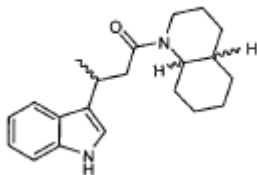
Síntesis del compuesto (117) (pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (95) separada usando HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (117) (pico-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.92(s,1H), 7.55-7.63(m,1H), 7.25-7.28(d,1H), 7.00-7.10(m,2H), 6.91-6.93(m,1H), 4.31-4.47(m,1H), 3.34-3.49(m,1H), 3.04-3.22(m,1H), 2.52-2.86(m,1H), 2.33-2.37(m,2H), 1.08-2.28(m,14H), 0.90-1.00(m,6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 353.3; Pureza HPLC: 97.76%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μM ; TA = 18.77 min; Fase móvil: MeCN: 0.01% TFA en H₂O, tiempo de ejecución: 30 minutos.

EJEMPLO 118: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)pentan-1-ona (pico-2) (118) (118 pico 2)



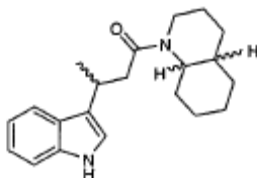
Síntesis del compuesto (118) (pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (95) separada usando HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (118) (pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.91(s,1H), 7.56-7.59(m,1H), 7.24-7.27(d,1H), 6.97-7.09(m,2H), 6.92-6.94(m,1H), 4.31-4.46(m,1H), 3.34-3.64(m,1H), 3.17-3.26(m,1H), 2.67-2.87(m,2H), 2.03-2.41(m,1H), 1.08-2.28(m,14H), 0.91-0.94(m,6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 353.3; Pureza HPLC: 97.40%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μM ; TA = 19.07 min; Fase móvil: MeCN: 0.01% TFA en H₂O, tiempo de ejecución: 30 minutos.

EJEMPLO 119: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-1) (119 pico 1)



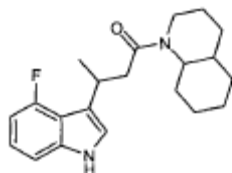
5 Síntesis del compuesto (119) (Pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (1) separada usando HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (119) (pico-1). δ 7.92(s,1H), 7.58-7.65(m,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.00-7.13(m,2H), 6.93-6.96(m,1H), 4.30-4.60(m,1H), 3.50-3.58(m,1H), 2.60-2.90(m,1H), 2.30-2.55(m,2H), 0.78-1.67(m,17H). LC-MS (M+H)⁺ = 325.3; Pureza HPLC: 99.59%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μ M; TA = 13.37 min; Fase móvil: MeCN: H₂O (50:50).

10 EJEMPLO 120: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-2) (120 pico 2)



15 Síntesis del compuesto (120) (pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (1) separada usando HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (120) (pico-2). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.90(s,1H), 7.59-7.63(m,1H), 7.26-7.30(d,1H), 7.00-7.13(m,2H), 6.94-6.95(m,1H), 4.30-4.60(m,1H), 3.56-3.65(m,1H), 2.43-2.89(m,3H), 0.79-1.64(m,17H). LC- MS (M+H)⁺ = 325.2; Pureza HPLC: 98.57%. Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X150mm, 5 μ M; TA = 14.37 min; Fase móvil: MeCN: H₂O (50:50).

20 EJEMPLO 121: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona

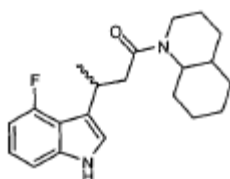


(121)

25 Síntesis del compuesto (121): el compuesto (121) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (121). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.85-8.88(d,1H), 6.98-7.08(m,1H), 6.92-6.97(m,1H), 6.85(s,1H), 6.62-6.72(m,1H), 4.41-4.59(m,1H), 3.54-3.79(m,2H), 2.37-3.04(m,3H), 1.52-1.63(m,6H), 1.46-1.47(m,2H), 1.37(s,5H), 1.32-1.34(m,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 343.2; Pureza HPLC: 96.57%.

30

EJEMPLO 122: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-1) (122) (122 pico 1)

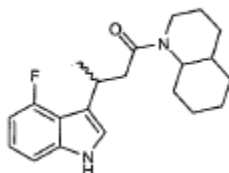


35 Síntesis del compuesto (122) (pico-1): el compuesto (122) (pico-1) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante silica gel columna usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener

el compuesto (122) (pico-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.10(s,1H), 6.96-7.07(m,2H), 6.93(d,1H), 6.67-6.75(m,1H), 4.45-4.59(m,1H), 3.55-3.69(m,2H), 2.41-2.96(m,3H), 0.76-1.60(m,16H). LC-MS (M+H) $^+$ =343.2; Pureza HPLC: 97.18%.

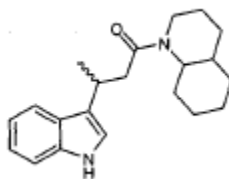
EJEMPLO 123: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-2) (123) (123 pico 2)

5



10 Síntesis del compuesto (123) (pico-2): el compuesto (123) (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (123) (pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.08(s,1H), 6.96-7.07(m,2H), 6.93-6.94(d,1H), 6.65-6.75(m,1H), 4.40-4.59(m,1H), 3.55-3.69(m,2H), 2.41-2.96(m,3H), 0.76-1.60(m,16H). LC-MS (M+H) $^+$ = 343.2; Pureza HPLC: 95.41%.

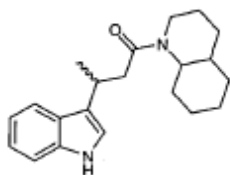
15 EJEMPLO 124: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-1) (124) (124 pico 1)



20 Síntesis del compuesto (124) (pico-1): el compuesto (124) (pico-1) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante silica gel columna usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (124) (pico-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.93(s,1H), 7.59-7.65(m,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.00-7.13(m,2H), 6.95(s,1H), 4.40-4.61(m,1H), 3.46-3.65(m,2H), 2.37-2.92(m,4H), 1.61-1.64(m,6H), 1.36-1.47(m,5H), 1.26-1.29(m,4H). LC-MS (M+H) $^+$ = 325.2; Pureza HPLC: 93.69%.

25

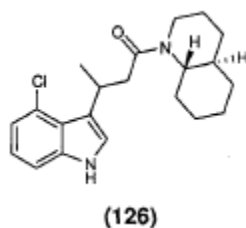
EJEMPLO 125: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (pico-2) (125 pico 2)



30

35 Síntesis de (125) (pico-2): el compuesto (125) (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (125) (pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.94(s,1H), 7.59-7.65(m,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.02-7.13(m,2H), 7.00(s,1H), 4.40-4.61(m,1H), 3.46-3.64(m,2H), 2.42-2.97(m,4H), 1.64-1.91(m,6H), 1.41-1.47(m,5H), 1.36(m,4H). LC-MS (M+H) $^+$ = 325.2; Pureza HPLC: 94.79%.

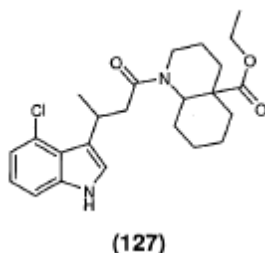
EJEMPLO 126: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-1-[trans-(4a,8a)-octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]butan-1-ona (126)



Síntesis del compuesto (126): el compuesto (126) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (126). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.32(s,1H), 7.12(s,1H), 6.99-7.04(m,3H), 3.68-4.16(m,1H), 2.98-3.22(m,2H), 2.25-2.85(m,1H), 0.65-1.85(m,18H). LC-MS (M+H)⁺ = 359.2; Pureza HPLC: 84.27%.

10

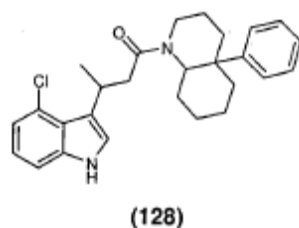
EJEMPLO 127: etil 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] octahidroquinolina-4a(2*H*)-carboxilato (127)



Síntesis del compuesto (127): el compuesto (127) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (127). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.06(s,1H), 6.99-7.02(m,4H), 3.99-4.10(m,5H), 2.66-3.08(m,2H), 1.74-102.50(m,13H), 1.33-1.36(m,6H). LC-MS (M+H)⁺ = 431.2; Pureza HPLC: 94.82%.

20

EJEMPLO 128: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(4a-feniloctahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (128)

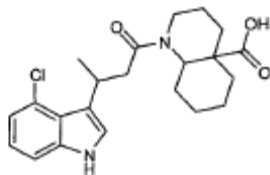


Síntesis de (128): el compuesto (128) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (128). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.01(s,1H), 7.60-7.62(d,2H), 7.11-7.19(m,3H), 7.02(m,1H), 6.98(d,3H), 3.80-4.21(m,2H), 3.17-3.23(m,1H), 2.80-2.92(m,2H), 2.41-2.49(m,2H), 0.78-2.15(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC: 88.09%.

30

35

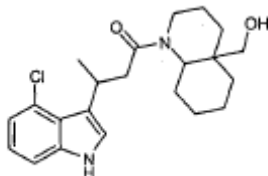
EJEMPLO 129: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]octahidroquinolina-4a(2*H*)-carboxílico (129)



(129)

Síntesis de (129): el compuesto (129) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (129). ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 12.24(s,1H), 11.15(s,1H), 7.24-7.31(m,2H), 6.97-7.01(m,2H), 3.92-3.95(m,1H), 3.26(m,2H), 10 2.72-2.76(m,2H), 1.21-2.40(m,16H). LC-MS (M+H)⁺ = 403.2; Pureza HPLC: 99.09%.

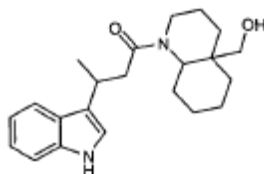
EJEMPLO 130: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-1-[4a-(hidroximetil) octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]butan-1-ona (130)



(130)

Síntesis de (130): el compuesto (130) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (130). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 8.10(s,1H), 7.16(m,1H), 7.02-7.03(d,1H), 6.98-7.00(m,2H), 3.87-4.00(m,1H), 3.46-3.71(m,1H), 2.79-2.98(m,3H), 2.44-2.52(m,1H), 1.37-1.81(m,17H). LC-MS (M+H)⁺ = 389.2; Pureza HPLC: 93.28%.

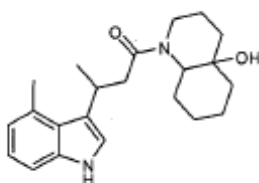
EJEMPLO 131: 1-[4a-(hidroximetil)octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]-3-(1*H*-indol-3-ilo)butan-1-ona (131)



(131)

Síntesis de (131): el compuesto (131) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (131). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.94(s,1H), 7.60-7.63(d,1H), 7.27-7.30(d,1H), 7.01-7.13(m,2H), 6.96-6.97(m,1H), 3.32-3.76(m,3H), 2.79-2.84(m,3H), 2.44-2.62(m,2H), 1.62-1.96(m,12H), 1.36-1.38(d,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 355.2; Pureza HPLC: 97.69%.

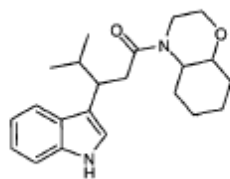
EJEMPLO 132: 1-(4a-hidroxi)octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-ilo)butan-1-ona (132)



(132)

Síntesis del compuesto (132): el compuesto (132) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (132). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.96(s,1H), 7.10-7.13(m,1H), 6.94-7.01(m,2H), 6.76-6.78(d,1H), 4.40-4.53(m,1H), 3.86-3.95(m,1H), 3.41-3.66(m,1H), 2.71-3.01(m,2H), 2.66-2.68(m,3H), 2.28-2.60(m,2H), 1.31-1.99(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 355.2; Pureza HPLC: 91.85%.

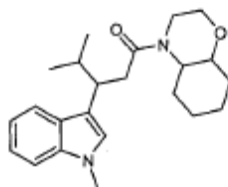
EJEMPLO 133: 3-(1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)pentan-1-ona (133)



(133)

Síntesis del compuesto (133): el compuesto (133) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (133). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.98(s,1H), 7.56-7.58(d,1H), 7.26-7.28(d,1H), 6.97-7.11(m,2H), 6.92-6.93(d,1H), 4.01-4.22(m,1H), 3.29-3.57(m,3H), 3.10-3.25(m,2H), 2.64-2.94(m,2H), 1.99-2.39(m,1H), 1.67-1.84(m,1H), 1.15-1.21(m,5H), 0.95-0.99(m,4H), 0.76-0.83(m,5H). LC-MS (M+H)⁺ = 355.2; Pureza HPLC: 98.87%.

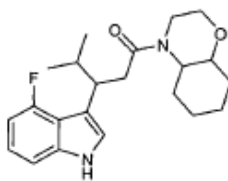
EJEMPLO 134: 4-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)pentan-1-ona (134)



(134)

Síntesis del compuesto (134): el compuesto (134) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (134). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.53-7.56(d,1H), 7.19-7.21(d,1H), 7.08-7.13(t,1H), 6.95-7.02(m,1H), 6.77(s,1H), 3.76-4.16(m,1H), 3.66(s,3H), 3.47-3.55(m,1H), 3.27-3.42(m,2H), 3.09-3.20(m,2H), 2.62-2.92(m,3H), 2.24-2.35(m,1H), 1.94-2.17(m,2H), 1.51-1.80(m,6H), 0.93-0.97(m,3H), 0.76-0.80(m,3H). LC-MS (M+H)⁺ = 369.3; Pureza HPLC: 91.33%.

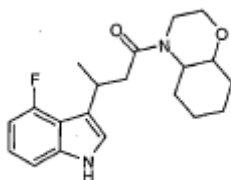
EJEMPLO 135: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metil-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)pentan-1-ona (135)



(135)

Síntesis del compuesto (135): el compuesto (135) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (135). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.22(s,1H), 6.98-7.13(m,3H), 6.70-6.76(m,1H), 4.07-4.22(m,1H), 3.10-3.83(m,3H), 2.70-2.88(m,2H), 2.04-2.13(m,1H), 1.66-1.86(m,3H), 0.77-1.33(m,14H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 373.2; Pureza HPLC: 94.76%.

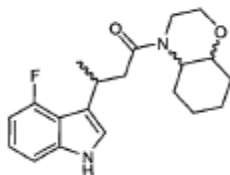
EJEMPLO 136: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)butan-1-ona (136)



(136)

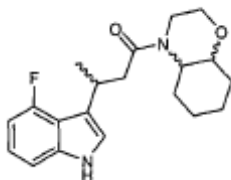
Síntesis del compuesto (136): el compuesto (136) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (136). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.08(s,1H), 6.96-7.12(m,3H), 6.68-6.77(m,1H), 3.87-4.28(m,1H), 3.24-3.87(m,2H), 2.64-2.96(m,2H), 2.42-2.56(m,1H), 2.21-2.30(m,1H), 1.32-2.02(m,13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345.2; Pureza HPLC: 94.02%.

EJEMPLO 137: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)butan-1-ona (,pico-1) (137) (137 pico 1)



Síntesis del compuesto (137) (pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (136) separados usando columna de HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (137) (pico-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.26-8.33(d,1H), 6.91-7.10(m,3H), 6.65-6.76(m,1H), 4.11-4.29(m,1H), 3.58-3.78(m,1H), 3.54-3.58(m,1H), 3.29-3.42(m,2H), 3.08-3.15(m,1H), 2.77-103.03(m,2H), 2.34-2.55(m,2H), 1.78-1.91(m,1H), 1.52-1.67(m,3H), 1.32-1.41(m,6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345.2; Pureza HPLC: 97.60%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, Fase móvil: MeCN: H_2O , 40:60, TA = 14.93 min.

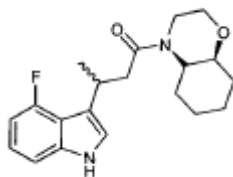
EJEMPLO 138: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo)butan-1-ona (pico-2) (138) (138 pico 2)



Síntesis del compuesto (138) (pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (136) separados usando columna de HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (138) (pico-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.14(s,1H), 6.93-7.12(m,3H), 6.65-6.74(m,1H), 4.13-4.28(m,1H), 3.44-3.86(m,2H), 3.18-3.38(m,2H), 2.57-2.88(m,2H), 2.43-2.52(m,1H), 1.84-2.33(m,2H), 1.56-1.88(m,4H), 1.33-1.40(m,6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345.2; Pureza HPLC: 96.43%; columna: Zorbax eclipse XDB-C18, Fase móvil: MeCN: H_2O , 40:60, TA = 15.46 min.

EJEMPLO 139: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-[*cis*-(4a,8a)-octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo]butan-1-ona (pico-1) (139) (139 pico 1)

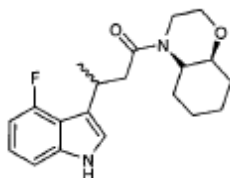
5



Síntesis del compuesto (139) (pico-1): el compuesto (139) (pico-1) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener, el compuesto (139) (pico-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.03(s, 1H), 6.92-7.10(m, 3H), 6.72-6.77(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 3.54-3.76(m, 2H), 2.46-3.27(m, 7H), 1.67-1.79(m, 4H), 1.33-1.41(m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 345.2; Pureza HPLC: 96.25%.

EJEMPLO 140: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-1-[*cis*-(4a,8a)-octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo]butan-1-ona (pico-2) (140) (140 pico 2)

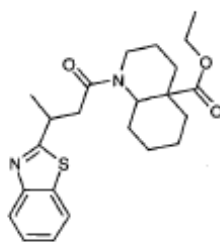
15



Síntesis del compuesto (140): el compuesto (140) (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (140) (pico-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.03(s, 1H), 6.92-7.07(m, 3H), 6.7-6.77(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 3.54-3.76(m, 2H), 2.-3.27(m, 7H), 1.67-1.83(m, 4H), 1.33-1.41(m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 345.2; HPLC pureza: 97.10%.

EJEMPLO 141: etil 1-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)butanoilo]octahidroquinolina-4a(2*H*)-carboxilato (141)

30

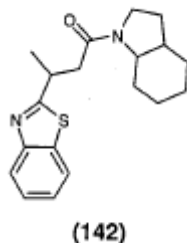


(141)

Síntesis del compuesto (141): el compuesto (141) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (141). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.89(m, 2H), 7.23-7.38(m, 2H), 3.81-4.13(m, 3H), 2.99-3.09(m, 1H), 2.53-2.87(m, 1H), 2.01-2.19(m, 3H), 1.22-1.78(m, 18H). LC-MS (M+H)⁺ = 415.2; Pureza HPLC: 93.99%.

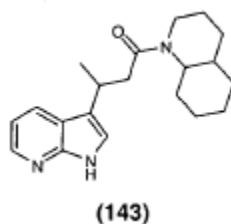
35

EJEMPLO 142: 3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidro-1*H*-indol-1-ilo)butan-1-ona (142)



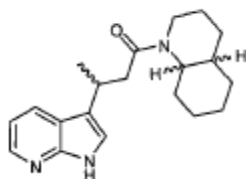
10 Síntesis del compuesto (142): el compuesto (142) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (142). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.88-7.91(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.35-7.40(t,1H), 7.25-7.30(t,1H), 3.86-4.10(m,2H), 3.38-3.50(m,2H), 2.91(m,1H), 2.56(m,1H), 1.05-2.06(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 329.2; Pureza HPLC: 97.29%.

EJEMPLO 143: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butan-1-ona (143)



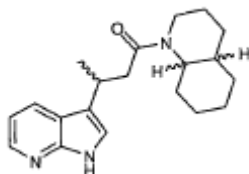
20 Síntesis del compuesto (143): el compuesto (143) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (143). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 9.63(s,1H), 7.94-8.14(m,2H), 6.97-7.07(m,2H), 4.40-4.60(m,1H), 3.40-3.65(m,2H), 2.41-2.88(m,5H), 1.18-1.48(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.1; Pureza HPLC: 94.48%.

25 EJEMPLO 144: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butan-1-ona (pico-1) (144) (144 pico 1)



35 Síntesis del compuesto (144) (Pico-1): Mezcla de isómeros del compuesto (143) separados usando columna de HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (144) (pico-1). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 12.04(s,1H), 8.55-8.57(d,1H), 8.14-8.16(d,1H), 7.30-7.34(m,2H), 4.32-4.67(m,1H), 3.47-3.85(m,2H), 2.51-2.98(m,5H), 1.32-1.73(m,14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.2; Pureza HPLC: 99.85%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C-18, fase móvil: MeCN: H₂O 50: 50, TA = 4.77 min.

EJEMPLO 145: 1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butan-1-ona (pico-2) (145) (145 pico 2)

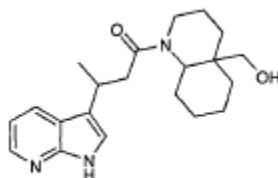


5

Síntesis del compuesto (145) (Pico-2): Mezcla de isómeros del compuesto (143) separados usando columna de HPLC preparativo de fase inversa para arrojar el compuesto (145) (pico-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11.84(s, 1H), 8.51-8.54(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.32-4.67(m, 1H), 3.45-3.76(m, 2H), 2.51-2.98(m, 5H), 1.32-1.73(m, 14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326.2; Pureza HPLC: 98.76%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C-18, fase móvil: MeCN: H₂O 50: 50, TA = 5.24 min.

10

EJEMPLO 146: 1-[4a-(hidroximetil)octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butan-1-ona (146)

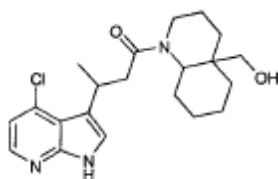


15

Síntesis del compuesto (146): el compuesto (146) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (146). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.28(s, 1H), 8.15-8.17(d, 1H), 7.93-7.96(d, 1H), 6.99-7.25(m, 2H), 3.90-4.25(m, 1H), 3.39-3.70(m, 3H), 2.84-2.93(m, 2H), 2.58-2.75(m, 4H), 1.24-2.03(m, 14H). LC- MS (M+H)⁺ = 356.2; Pureza HPLC: 96.35%.

20

EJEMPLO 147: 3-(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)-1-[4a-(hidroximetil)octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]butan-1-ona

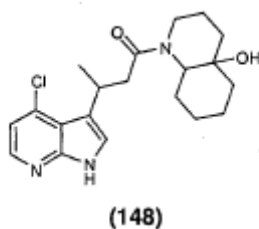


25

Síntesis del compuesto (147): el compuesto (147) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (147). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.07(s, 1H), 8.05-8.07(d, 1H), 6.99-7.10(m, 2H), 3.51-3.92(m, 4H), 2.78-2.94(m, 4H), 2.14-2.32(m, 2H), 1.35-1.96(m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 390.2; Pureza HPLC: 91.09%.

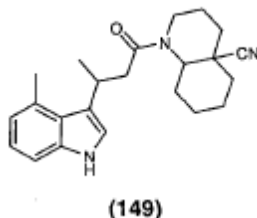
30

EJEMPLO 148: 1-(4a-hidroxiocahidroquinolin-1(2H)-ilo)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-ilo)butan-1-ona (148)



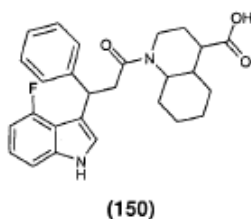
10 Síntesis del compuesto (148): el compuesto (148) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante gel de sílice columna usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (148). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.28(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.95-7.99(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 6.99-7.03(m, 1H), 4.35(s, 1H), 4.15-4.29(m, 1H), 3.63-3.72(m, 1H), 3.42-3.51(m, 2H), 2.62-2.83(m, 3H), 1.20-1.98(m, 14H). LC-MS (M+H)⁺ = 342.2; Pureza HPLC: 98.98%.

EJEMPLO 149: 1-[3-(4-metil-1H-indol-3-ilo)butanoilo] octahidroquinolina-4a(2H)-carbonitrilo (149)



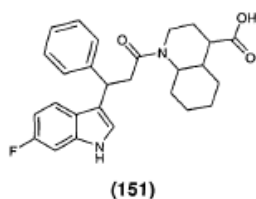
20 Síntesis del compuesto (149): el compuesto (149) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (149). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6.98-7.05 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 364.2; Pureza HPLC: 93.73%.

EJEMPLO 150: 1-[3-(4-fluoro-1H-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4- ácido carboxílico (150)



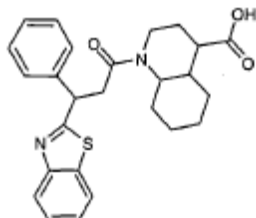
30 Síntesis del compuesto (150): Compuesto (150) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.23(s, 1H), 11.17(s, 1H), 7.34-7.36(d, 1H), 7.18-7.27(m, 4H), 7.09-7.15(m, 2H), 6.93-7.00(m, 1H), 6.58-6.64(m, 1H), 4.83(m, 1H), 3.91-4.06(m, 1H), 3.00-3.18(m, 3H), 1.09-1.88(m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC: 96.20%.

EJEMPLO 151: ácido 1-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4-carboxílico (151)



Síntesis del compuesto (151): Compuesto (151) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6): δ 12.21(s,1H), 10.94(s,1H), 7.27-7.30(m,4H), 7.19-7.24(t,2H), 7.05-7.13(m,2H), 6.69-6.75(m,1H), 4.63-4.65(m,1H), 3.90-3.98(m,2H), 2.98-3.26(m,3H), 2.27-2.43(m,2H), 1.10-1.84(m,10H). LC-MS (M+H) $^+$ = 449.22; Pureza HPLC: 96.21%.

5 EJEMPLO 152: ácido 1-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (152)

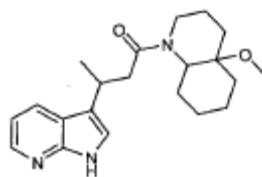


10

(152)

Síntesis del compuesto (152): Compuesto (152) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6): δ 12.26(s,1H), 7.92-8.00(m,2H), 7.24-7.49(m,7H), 4.96-4.98(m,1H), 3.50-4.23(m,3H), 2.90-3.21(m,1H), 1.47-2.27(m,13H). LC-MS (M+H) $^+$ = 449.1; Pureza HPLC: 99.48%.

15 EJEMPLO 153: 1-(4a-metoxioctahidroquinolin-1(2H)-ilo)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-ilo)butan-1-ona (153)



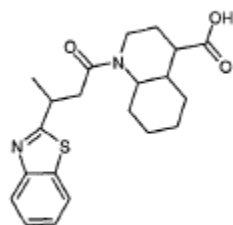
20

(153)

Síntesis del compuesto (153): el compuesto (153) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (153). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,CDCl $_3$): δ 9.14(s,1H), 8.20-8.21(d,1H), 7.93-7.96(m,1H), 6.96-7.08(m,2H)3.44-10 3.64(m,3H), 3.03-3.06(m,3H), 2.42-2.75(m,2H), 1.27-1.83(m,16H). LC-MS (M+H) $^+$ = 356.2; Pureza HPLC: 94.26%.

25

EJEMPLO 154: ácido 1-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (154)



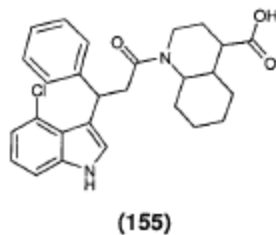
30

(154)

Síntesis del compuesto (154): Compuesto (154) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz,CD $_3$ OD): δ 7.88-94(m,2H), 7.44-7.50(m,1H), 7.35-7.41(m,1H), 4.17(s,1H), 3.79-3.97(m,2H), 3.52-3.63(m,1H), 3.07-3.22(m,1H), 2.69-2.86(m,1H), 2.56(m,1H) 2.04-2.11(m,2H), 1.88-1.92(m,2H), 1.61(m,4H), 1.45-1.51(m,3H), 1.35-1.38(m,4H). LC-MS (M+H) $^+$ = 387.2; Pureza HPLC: 93.02%.

35

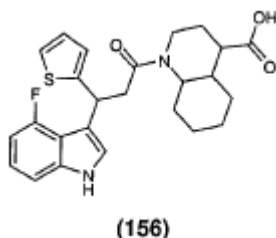
EJEMPLO 155: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (155):



Síntesis de (155): el compuesto (155) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.19 (brs, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.49, brs, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.96-7.01 (t, 1H), 6.85-6.87 (d, 1H), 5.27-5.30 (m, 1H), 3.81-3.91 (2H, m), 2.60-2.95 (m, 3H), 2.25 (brs, 1H), 1.39-1.95 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 465.2; Pureza HPLC: 99.0%.

10

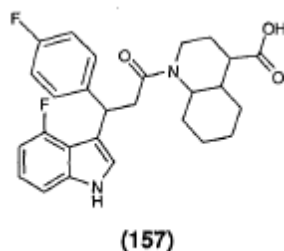
EJEMPLO 156: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propanoilo]decahidroquinolina- 4- carboxílico (160):



Síntesis de (156): el compuesto (156) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (brs, 1H), 6.98-7.06 (m, 4H), 6.80-6.82 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 1H) 3.54-3.64 (1H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 2.27-2.55 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 6H), 1.35-1.40 (m, 4H). LC-MS (M+H)⁺ = 455.2; Pureza HPLC: 98.58%.

20

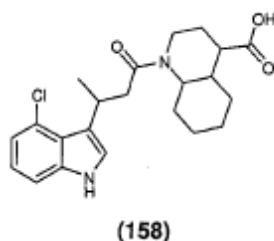
EJEMPLO 157: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(4-fluorofenilo) propanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (157):



Síntesis de (157): el compuesto (157) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.23 (brs, 1H), 11.19 (brs, 1H), 7.24-7.53 (m, 3H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.61-6.65 (m, 1H), 4.83 (brs, 1H), 3.87-4.06 (m, 1H), 2.92-3.20 (4H), 2.45-2.60 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 10H). LC-MS (M+H)⁺ = 467.2; Pureza HPLC: 97.74%.

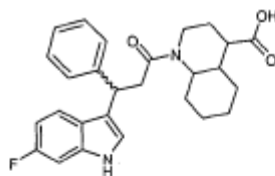
30

EJEMPLO 158: 1 ácido -[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (158):



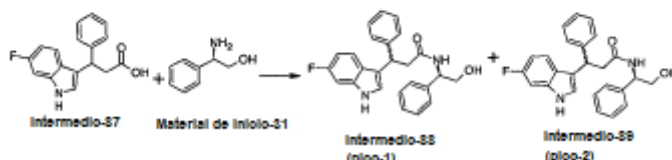
Síntesis de (158): el compuesto (158) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.25 (brs, 1H), 11.19 (brs, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.63-2.79 (, 4H), 1.91-1.95 (m, 1H), 1.23-1.70 (m, 13H). LC-MS (M+H) $^+$ = 403.2; Pureza HPLC: 93.16%.

- 5 EJEMPLO 159: ácido 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilopropanoilo] decahidroquinolina-4-carboxílico (pico-1) (159):



(159, pico 1)

Esquema Sintético-53



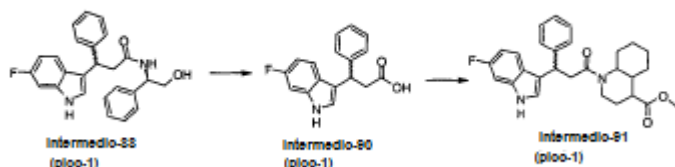
- 15 Síntesis de 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniloetil]-3-fenilopropanamida (Intermedio-88, pico-1 e intermedio-89 pico-2):

20 A 0°C, a una solución agitada de Intermedio-87 (0.800g, 2.8 mmol) y Material de inicio-31 (0.387g, 2.8 mmol) en THF: DMF (10 mL: 0.5 mL), HBTU (1.28g, 3.3 mmol) se añadió seguido por la adición de isopropilo etilamina (1.09g, 8.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con agua y se extrajo con Etil acetato (3x50 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (50mL) y concentrada. El producto crudo se purificó mediante cromatografía combinada flash eluida con hexanos: EtOAc (1: 1) para arrojar Intermedio-88 (200 mg) e intermedio-89 (280 mg) como sólido rosa.

- 25 Intermedio-88, pico-1: LC-MS (M+H) $^+$ = 403.2; Pureza HPLC: 91.08%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X50mm, 5 μ m; TA = 13.58 minutos, Fase móvil: MeCN: 0.01%TFA gradiente.

Intermedio-89, pico-2: LC-MS (M+H) $^+$ = 403.2; Pureza HPLC: 91.62%; Columna: Zorbax eclipse XDB-C18, 4.6X50mm, 5 μ m; TA = 13.82 minutos, Fase móvil: MeCN: 0.01%TFA gradiente.

Esquema Sintético-54



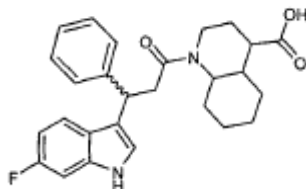
- 30 Síntesis de ácido 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilopropanoico (Intermedio-90, pico-1):

35 A una solución agitada de Intermedio-88, pico-1 (0.200g, 0.49 mmol) en 1,4 dioxano: H₂O (2mL: 2mL) H₂SO₄ Conc. (0.6 mL) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 6 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con ice y se extrajo con Etil acetato (3 x 50 mL). La capa orgánica fue lavada con solución saturada de salmuera (50mL) y secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para arrojar Intermedio-90 (130 mg) como un material aceitoso rosa.

Síntesis de metil 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4-carboxilato (Intermedio-91, pico-1):

Intermedio-91, pico-1 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Compuesto (1) (Esquema 2). (159 pico 1)

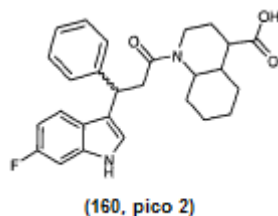
5



10 Síntesis del compuesto (159) (pico-1): el compuesto (159) (pico-1) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.21 (brs, 1H), 10.93 (brs, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.99-3.1 (m, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.15-1.83 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC: 96.66%.

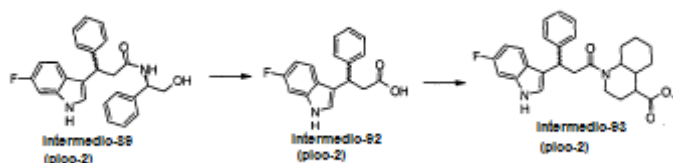
EJEMPLO 160: ácido 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-2) (160):

15



Esquema Sintético-55

20



25 Síntesis de ácido 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoico (Intermedio-92, pico-2): Intermedio-92 (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-90 (pico-1) (Esquema 54).

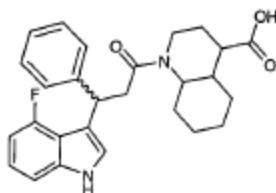
Síntesis de metil 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4-carboxilato (Intermedio-93, pico-2):

Intermedio-93 (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Compuesto (1) (Esquema 2).

30 Síntesis del compuesto (160) (pico-2): el compuesto (160) (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.22 (brs, 1H), 10.94 (brs, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.69-6.75 (m 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 1H), 2.97-3.18 (m, 4H), 2.41-2.45 (m, 1H), 1.46-1.90 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC: 97.44%.

EJEMPLO 161: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-1) (161): (161 pico 1)

5

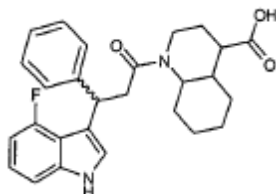


Síntesis del compuesto (161) (Pico-1): el compuesto (161) (pico-1) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (159) (pico-2) (Esquema 53, & 54). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (brs, 1H), 6.90-7.35 (m, 8H), 6.55-6.61 (m, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 3.73-3.93 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 3H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.31-1.69 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC: 97.90%.

10

EJEMPLO 162: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-2) (162): (162 pico 2)

15

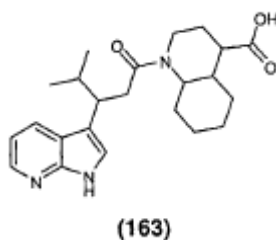


Síntesis del compuesto (162) (pico-2): Compuesto (162) (pico-2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (160) (pico-2) (Esquema 55). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.23 (brs, 1H), 11.18 (brs, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.07-7.27 (m, 6H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.51-6.71 (dd, 1H), 4.83 (brs, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 2.92-3.20 (m, 3H), 2.41-2.45 (m, 2H), 1.45-1.88 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC: 98.50%.

20

EJEMPLO 163: ácido 1-[4-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)pentanoilo]decahidro quinolina-4- carboxílico (163):

25

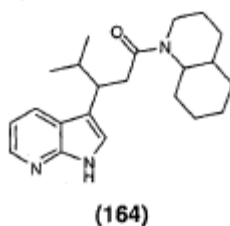


Síntesis del compuesto (163): Compuesto (163) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.22 (brs, 1H), 11.30 (brs, 1H), 8.13-8.14 (d, H), 7.94-7.96 (d, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 3.82-4.04 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 5H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.40-2.03 (m, 6H), 1.17-1.23 (4H), 0.90-0.92 (d, 3H), 0.56-0.58 (d, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 396.2; Pureza HPLC: 95.12%.

30

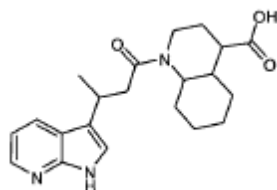
EJEMPLO 164: 4-metil-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3- ilo)pentan-1-ona (164):

35



Síntesis del compuesto (164): Compuesto (164) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (164). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (brs, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 4.29-4.45 (m, 1H), 3.35-3.65 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 1H), 2.69-2.89 (m, 3H), 2.29-2.37 (m, 25 1H), 1.95-2.12 (m, 3H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.37-1.49 (m, 6H), 0.90-0.92 (d, 3H), 0.76-0.78 (d, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 354.3; Pureza HPLC: 96.20%.

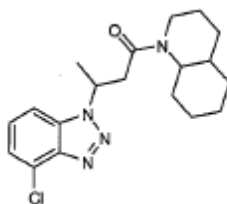
EJEMPLO 165: ácido 1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (165):



(165)

Síntesis del compuesto (165): Compuesto (165) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.22 (brs, 1H), 11.31 (1H), 8.15-8.16 (m, H), 7.95-7.98 (d, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 4.05-4.06 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 2.63-2.81 (m, 3H), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.60-1.98 (m, 8H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 370.2; Pureza HPLC: 91.67%.

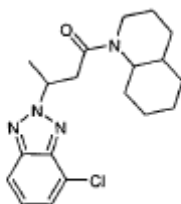
EJEMPLO 166: 3-(4-cloro-1*H*-benzotriazol-1-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (166):



(166)

Síntesis del compuesto (166): el compuesto (166) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (166). ¹H NMR (300MHz,CD₃OD) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.54 (t, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 1H), 3.30-3.76 (m, 2H), 2.71-3.02 (m, 1.5H), 2.41-2.51 (m, 0.5H), 1.18-1.75 (m, 16H).: LC-MS: (M+H)⁺ = 361.1; Pureza HPLC = 89.09%.

EJEMPLO 167: 3-(4-cloro-2*H*-benzotriazol-2-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)butan-1-ona (167):



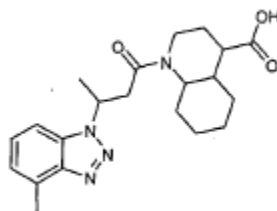
(167)

Síntesis del compuesto (167): el compuesto (167) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el

compuesto (167). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.71 (m, 1H), 7.28-7.31 (M, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 5.55-5.64 (m, 1H), 10 4.38-4.55 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 1H), 2.75-3.05 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.17-1.68 (m, 12H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 361.2$; Pureza HPLC = 95.89%.

EJEMPLO 168: ácido 1-[3-(4-metil-1*H*-benzotriazol-1-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (168):

5

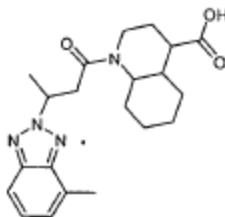


(168)

10 Síntesis del compuesto (168): Compuesto (168) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.66-7.69 (d, 1H), 7.37-7.42 (t, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 5.41 (brs, 1H), 3.70-3.86 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.51 (m, 2H), 2.27 (brs, 1H), 1.19-1.83 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385.2$; Pureza HPLC = 83.84%.

EJEMPLO 169: ácido 1-[3-(4-metil-2*H*-benzotriazol-2-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4-carboxílico (169):

15

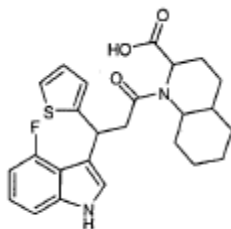


(169)

20 Síntesis del compuesto (169): Compuesto (169) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.26 (brs, 1H), 7.65-7.70 (1H, m), 7.37-7.42 (t, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 2.85-3.12 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (brs, 1H), 1.70-2.0 (m, 11H), 1.61 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385.2$; Pureza HPLC = 84.25%.

EJEMPLO 170: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2- ilo)propanoilo]decahidroquinolina-2- carboxílico (170):

25



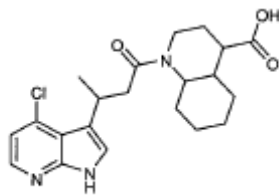
(170)

30

Síntesis del compuesto (170): Compuesto (170) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.18 (brs, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 1H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 0.5H), (4.26-4.34 (m, 0.5H), 3.80-3.86 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.33-1.75 (m, 10 H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 455.1$; Pureza HPLC = 97.36%.

35

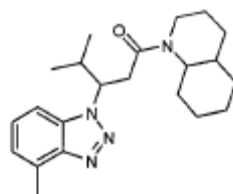
EJEMPLO 171: ácido 1-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (171):



(171)

Síntesis de (171): el compuesto (171) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.26 (brs, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.09-8.11 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10-7.12 (d, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 2.66-2.76 m, 2H), 1.62-1.97 (m, 11H), 1.40-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 404.2; Pureza HPLC = 90.05%

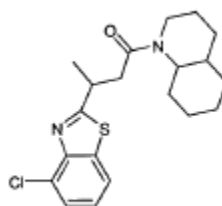
10 EJEMPLO 172: 4-metil-3-(4-metil-1H-benzotriazol-1-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2H)- ilo)pentan-1-ona (172):



(172)

Síntesis del compuesto (172): el compuesto (172) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (172) ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ 7.34-7.39 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 4.61 (brs, 0.5H), 4.15-4.30 (m, 0.5H), 3.41-3.61 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.15-2.42 (m, 1H), 1.32-1.95 (m, 14H), 0.70-0.81 (m, 6H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 369.3; Pureza HPLC = 82.9%

EJEMPLO 173: 3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-ilo)-1-(octahidroquinolin-1(2H)-ilo)butan-1-ona (173):

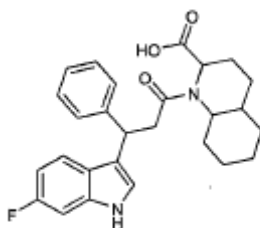


(173)

Síntesis del compuesto (173): el compuesto (173) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo evaporando la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (173) ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ 7.64-7.67 (d, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 4.39-4.56 (m, 1H), 3.64-10 3.94 (m, 2H), 3.01-3.23 (m, 2H), 2.48-2.65 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 8H), 1.46 (d, 3H), 1.31-142 (m, 6H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 377.1; Pureza HPLC = 98.83%

EJEMPLO 174: ácido 1-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-2- carboxílico (174):

5



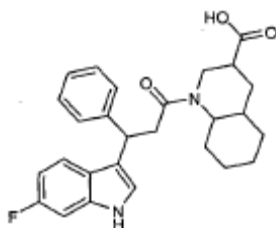
(174)

Síntesis del compuesto (174): el compuesto (174) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (brs, 0.5H), 7.98 (brs, 0.5H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 5H), 6.60-6.75 (m, 2H), 4.85-4.87 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.24-3.32 (dd, 1H), 3.03-3.10 (dd, 1H), 2.12-2.30 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 5H), 1.41-1.58 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$; Pureza HPLC = 93.61%.

10

EJEMPLO 175: ácido 1-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-3-carboxílico (175):

15



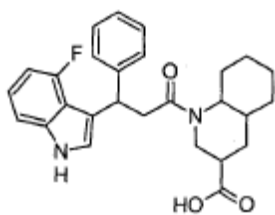
(175)

Síntesis del compuesto (175): Compuesto (175) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.35 (brs, 1H), 10.99 (brs, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.69-6.75 (t, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 0.5H), 3.81-4.10 (m, 0.5H), 2.93-3.22 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.17-1.75 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$.

20

EJEMPLO 176: ácido 1-[3-(4-fluoro-1H-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo] decahidroquinolina-3- carboxílico (176):

25

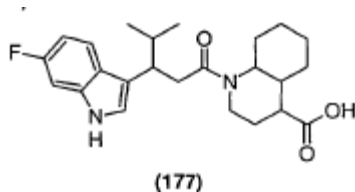


(176)

Síntesis del compuesto (176): Compuesto (176) fue sintetizado siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (brs, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.92-7.12 (m, 7H), 6.54-6.65 (m, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 1H), 2.94-3.09 (m, 2H), 2.48-2.74 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.31-1.85 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$; Pureza HPLC = 99.50%.

30

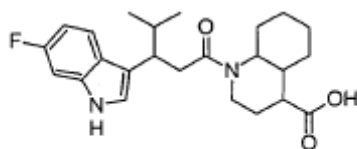
EJEMPLO 177: ácido 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-1) (177):



5

Síntesis del compuesto (177): Compuesto (177) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.87 (brs, 1H), 7.48-7.53 (dd, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 6.75-6.82 (m, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 3.17-3.24 (q, 2H), 2.67-2.69 (d, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.01-1.84 (m, 10H), 0.86-0.88 (d, 3H), 0.76-0.78 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 415.2; Pureza HPLC = 99.75%.

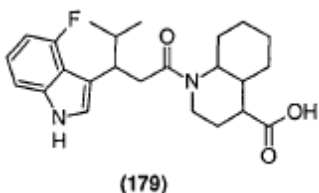
10 EJEMPLO 178: ácido 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-2) (178):



15 Síntesis del compuesto (178): Compuesto (178) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (brs, 0.5H), 8.45 (brs, 0.5H), 7.43-7.47 (dd, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.23-1.65 (m, 10H), 0.94-0.96 (d, 3H), 0.78-0.80 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 415.2; Pureza HPLC = 88.97%.

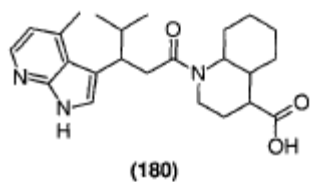
EJEMPLO 179: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (179):

20



25 Síntesis del compuesto (179): Compuesto (179) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (brs, 0.5H), 8.37 (brs, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 6.62-6.70 (m, 1H), 4.37-4.50 (m, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.34-2.45 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.15-1.80 (m, 10H), 0.93-0.95 (d, 3H), 0.70-0.72 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 415.3; Pureza HPLC = 96.54%.

30 EJEMPLO 180: ácido 1-[4-metil-3-(4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)pentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (180):

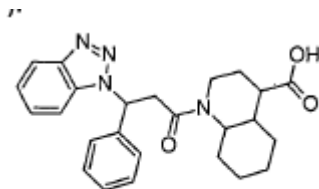


35 Síntesis del compuesto (180): Compuesto (180) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.71 (brs, 0.5H), 11.32 (brs, 0.5H), 7.88-8.01 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.84 (s,

1H), 2.45-2.70 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.12-1.75 (m, 10H), 0.95-1.05 (m, 6H). LC-MS: (M+H)⁺ = 412.3; Pureza HPLC = 97.39%.

EJEMPLO 181: ácido 1-[3-(1*H*-benzotriazol-1-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-1) (181):

5

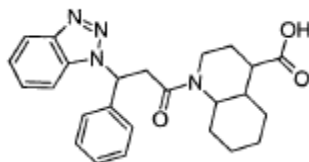


(181)

10 Síntesis del compuesto (181): el compuesto (181) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.67-7.73 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.21-7.28 (dd, 1H), 7.08-7.13 (d, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.30-2.15 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 433.2; Pureza HPLC = 98.45%.

EJEMPLO 182: ácido 1-[3-(1*H*-benzotriazol-1-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (Pico-2) (182):

15

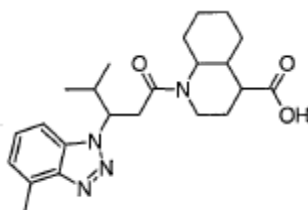


(182)

20 Síntesis del compuesto (182): Compuesto (182) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (brs, 1H), 7.69-7.71 (d, 2H), 7.36-7.48 (m, 7H), 7.19-7.24 (d, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.35-2.16 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 433.2; Pureza HPLC = 97.16%.

EJEMPLO 183: ácido 1-[4-metil-3-(4-metil-1*H*-benzotriazol-1-ilo)pentanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (183):

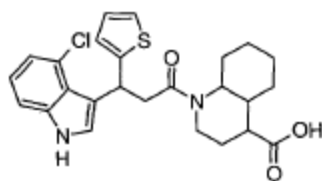
25



(183)

30 Síntesis del compuesto (183): Compuesto (183) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.41 (d, 1H), 7.25-7.30 (t, 1H), 7.00-7.03 (d, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.46-3.68 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 4H), 1.25-1.95 (m, 10H), 0.96-0.98 (d, 3H), 0.75-0.77 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 413.2; Pureza HPLC = 95.52%.

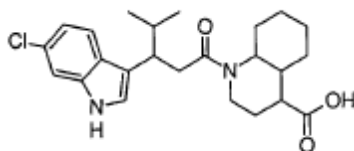
EJEMPLO 184: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (184):



(184)

Síntesis del compuesto (184): Compuesto (184) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (br s, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.11 -7.14 (d, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.58-5.64 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.34-3.42 (M, 1H), 2.99-3.19 (m, 1H), 2.43-2.71 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.23-1.84 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 471.2$; Pureza HPLC = 98.02%.

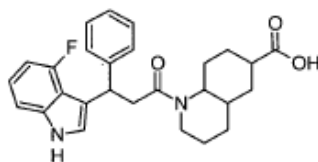
EJEMPLO 185: ácido 1-[3-(6-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-4-metilpentanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (185):



(185)

Síntesis del compuesto (185): Compuesto (185) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.94 (br s, 1H), 7.52-7.55 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93-6.96 (d, 1H), 3.78-3.97 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.06-2.02 (m, 12H), 0.86-0.88 (d, 3H), 0.75-0.77 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 431.3$; Pureza HPLC = 96.39%.

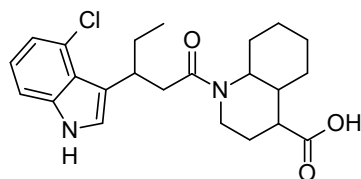
EJEMPLO 186: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilopropanoilo]decahidroquinolina-6-carboxílico (186):



(186)

Síntesis del compuesto (186): Compuesto (186) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.07 (br s, 1H), 11.18 (brs, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.55-6.64 (m, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H), 3.74-4.00 (m, 1H), 2.93-3.19 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.25-1.82 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.3$; Pureza HPLC = 98.98%.

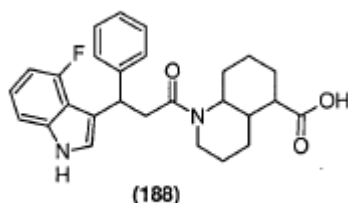
EJEMPLO 187: 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)pentanoilo]decahidroquinolina-4-ácido carboxílico (187):



(187)

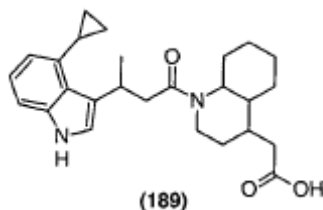
Síntesis del compuesto (187): Compuesto (187) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (brs 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 3H), 3.65-3.87 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 1H), 2.44- 2.73 (m, 4H), 1.23-1.85 (m, 13H), 0.81-0.86 (t, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417.2$; Pureza HPLC = 90.53%.

5 EJEMPLO 188: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-fenilpropanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (188):



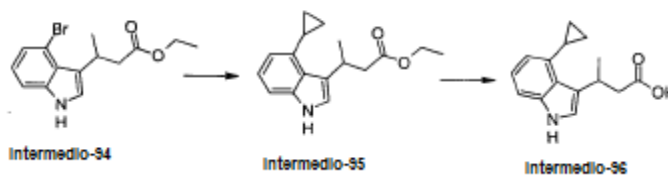
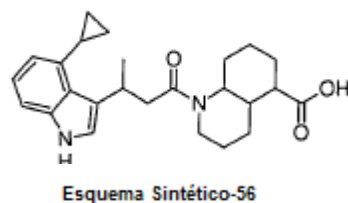
10 Síntesis del compuesto (188): Compuesto (188) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.26 (br s, 1H), 11.18 (br s, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.09-7.27 (m, 6H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 4.79-4.86 (m, 1H), 4.04-4.41 (m, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 2.95-3.17 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 1.25-1.89 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$; Pureza HPLC = 94.73%.

EJEMPLO 189: ácido {1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoil]decahidroquinolina-4-ilo}acético (189):



20 Síntesis del compuesto (189): el compuesto (189) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (br s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.66-6.68 (d, 1H), 4.45-4.53 (m, 0.5H), 4.10-4.15 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 1H), 3.05-3.07 (m, 0.5H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.19-2.50 (m, 4H), 1.40-1.96 (m, 12H), 1.36-1.38 (d, 3H), 0.89-0.93 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423.2$; Pureza HPLC = 95.52%.

EJEMPLO 190: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoil]decahidroquinolina-5- carboxílico (190):



35

Síntesis de etil 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-ilo)butanoato (Intermedio-94):

Intermedio-94 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-2 (Esquema-1).

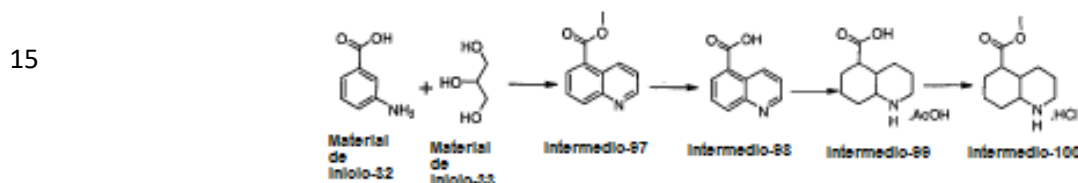
Síntesis de etil 3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoato (Intermedio-95):

5 Un matraz de fondo redondo de 250 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-94 (15.95g, 51.47mmol), ácido ciclopropilborónico (8.8g, 102.9 mmol), carbonato de cesio (33.45g, 102.9mmol), en una mezcla de dioxano y agua (100 mL: 20 ML). Después purgada con gas N₂ y se añadió PdCl₂(dppf) (4.2g, 5.1 mmol). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 13 h. Después de terminar la reacción (reacción supervisada por TLC), la solución de reacción se filtró mediante celita. El filtrado diluido con agua y se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar material crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto (Intermedio-95) se obtuvo como un líquido marrón (12.5g).

Síntesis de ácido 3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoico (Intermedio-96):

Intermedio-96 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-3 (Esquema-1).

Esquema Sintético-57



Síntesis de metil quinolina-5-carboxilato (Intermedio-97):

20 Un matraz de fondo redondo de 500mL ajustado con agitador magnético se cargó con Material de inicio-32 (60g, 435mmol), Material de inicio-33 (168g, 1824mmol), 3-ácido nitrobenzoico (30g, 179mmol) en 90mL de H₂SO₄ conc. Después la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 7 h. Después la reacción enfriada a TA y se añadió MeOH (600 mL) y se sometió a reflujo durante 12 horas. Después enfriada a 0 °C se mitigó con hielo y concentrada. La mezcla de reacción cruda fue basificada con NaHCO₃, se extrajo con DCM y concentrada. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con Éter de petróleo (60-80), etil acetato y 0.5% de trietilamina como eluyente. El producto (Intermedio-97) se obtuvo como un líquido marrón (21g).

Síntesis de quinolina-5-ácido carboxílico (Intermedio-98):

30 A una solución agitada de Intermedio-97 (21g, 112mmol) en una mezcla de THF: MeOH (25 mL: 200 mL) se añadió LiOH (10.75g, 448mmol) en agua (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después la reacción (supervisada por TLC), fue concentrada y acidificada (F= 5) con 1N. HCl. El precipitado resultante fue filtrado y secado para arrojar el producto intermedio-98 (19g).

Síntesis de decahidroquinolina-5-ácido carboxílico (Intermedio-99):

Intermedio-99 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-18 (Esquema-13).

Síntesis de metil decahidroquinolina-5-carboxilato (Intermedio-100):

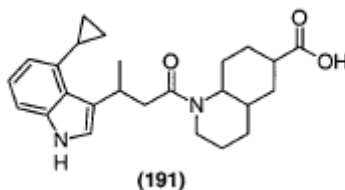
35 Un matraz de fondo redondo de 250 mL ajustado con agitador magnético se cargaron con Intermedio-99 (5.4g, 29.5mmol) en 50 mL MeOH. A este cloruro de tionilo (10 mL) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después la reacción (supervisada por LC-MS), fue concentrada seguido por azetroped con tolueno para arrojar producto intermedio-100 como sólido blanco (4.4 g).

40 Síntesis del compuesto (190): Compuesto (190) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (br s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 6.65-6.69 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 0.5H), 4.44- 4.48 (m, 0.5H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.70-2.94 (m,

2H), 2.41-2.55 (m, 3H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.44-1.77 (m, 8H), 1.35-1.37 (d, 3H), 1.30-1.35 (m, 2H), 0.91-0.93 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H).. LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 97.56%.

EJEMPLO 191: 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-6-ácido carboxílico (191):

5

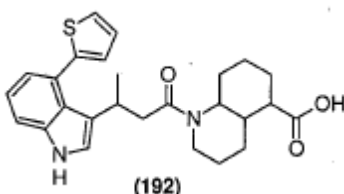


Síntesis del compuesto (191): Compuesto (191) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.12-7.14 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.58 (d, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.31-2.06 (m, 11H), 1.27-1.29 (d, 3H), 0.89-0.91 (m, 2H), 0.72-0.73 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 93.25%.

10

EJEMPLO 192: ácido 1-[3-[4-(tiofen-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (192):

15

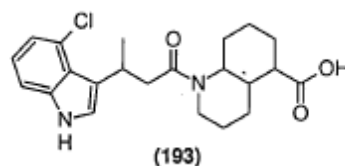


Síntesis del compuesto (192): Compuesto (192) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (br s, 1H), 7.37-7.40 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 7.08-7.15 (m, 4H), 3.22- 3.46 (m, 2H), 2.71-2.93 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.42-1.94 (m, 11H), 0.85-0.88 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 451.1; Pureza HPLC = 99.67%.

20

EJEMPLO 193: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (HS_A_643) (193):

25

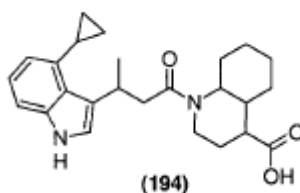


Síntesis del compuesto (193): Compuesto (193) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 11.18 (brs, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 0.5H), 4.29-4.33 (m, 0.5H), 3.72-3.95 (m, 2H), 2.62-3.02 (m, 4H), 1.30-1.94 (m, 11H), 1.25-1.27 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 403.1; Pureza HPLC = 98.12%.

30

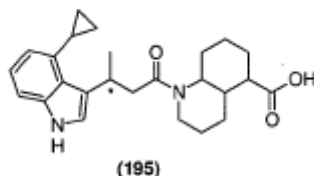
EJEMPLO 194: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-4- carboxílico (194):

35

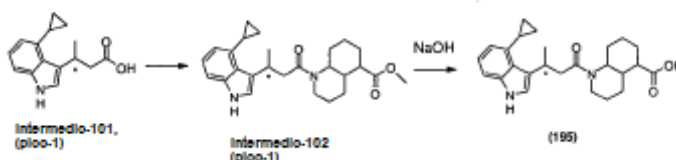


Síntesis del compuesto (194): Compuesto (194) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.66-6.68 (d, 1H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 1.45-1.98 (m, 11H), 1.36-1.38 (d, 3H), 0.92-0.95 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409.2$; Pureza HPLC = 92.83%.

EJEMPLO 195: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-1) (195):



Esquema Sintético-58



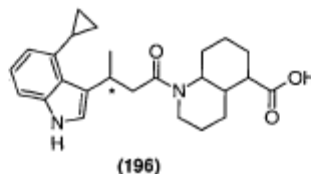
Síntesis de ácido 3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoico (Intermedio-101, Pico-1): Intermedio-101, pico-1 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-90, pico-1 (Esquema-54). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.01 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.89-6.94 (t, 1H), 6.58-6.61 (d, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 2.71-2.78 (dd, 1H), 2.34-2.42 (m, 2H), 1.30-1.32 (d, 3H), 0.92-0.94 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 244.1$; Pureza HPLC = 96.90%; Quiral TA = 7.91 min [paq. quiral IA, fase móvil hexano:*i*-PrOH: DCM (8.5:1.0:0.5)]; $[\alpha]_{\text{D}23} = +10.62^\circ$ (c 0.032, MeOH).

Síntesis de metil 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxilato (Intermedio-102, Pico-1):

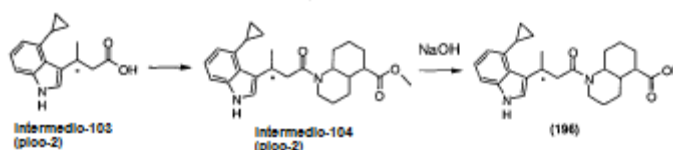
Intermedio-102, pico-1 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Compuesto-1 (Esquema-2).

Síntesis del compuesto (195): Compuesto (195) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (br s, 1H), 7.08-7.11 (d, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.44-4.68 (m, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.39-3.59 (m, 1H), 2.66-2.93 (m, 2H), 2.14-2.51 (m, 3H), 1.38-1.85 (m, 11H), 1.30-1.32 (d, 3H), 0.91-0.93 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409.2$; Pureza HPLC = 96.52%.

EJEMPLO 196: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (196):



Esquema Sintético-59



Síntesis de ácido 3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoico (Intermedio-103, Pico-2): Intermedio-103, pico-2 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-90, pico-1 (Esquema-54). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 12.01 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.89-6.94 (t, 1H), 6.58-6.61 (d, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 2.71-2.78 (dd, 1H), 2.34-2.42 (m, 2H), 1.30-1.32 (d, 3H), 0.92-0.94 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 244.1; Pureza HPLC = 89.91%; Quiral TA = 9.15 min [paq. quiral IA, fase móvil hexano:i-PrOH: DCM (8.5:1.0:0.5)]; [α]_D23 = -6.04° (c 0.033, MeOH)

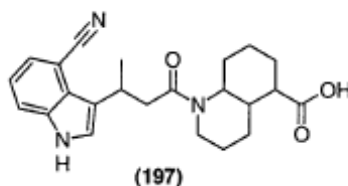
- 5 Síntesis de metil 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxilato (Intermedio-104, Pico-2):

Intermedio-104, pico-2 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Compuesto-1 (Esquema-2).

- 10 Síntesis del compuesto (196): Compuesto (196) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.65-6.67 (m, 1H), 4.44-4.68 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.38-3.64 (m, 1H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.13-2.54 (m, 3H), 1.45-1.78 (m, 11H), 1.40-1.43 (d, 3H), 0.90-0.93 (m, 2H), 0.74-0.77 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 96.11%.

EJEMPLO 197: ácido 1-[3-(4-ciano-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (197):

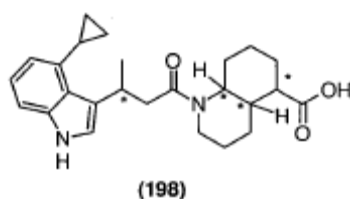
15



- 20 Síntesis del compuesto (197): Compuesto (197) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (br s, 1H), 11.48 (br s, 1H), 7.67-7.70 (d, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.17-7.22 (t, 1H), 4.45-4.49 (m, 0.5H), 4.25-4.30 (0.5H), 3.74-3.85 (m, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 1.30-1.98 (m, 14H). LC-MS: (M+H)⁺ = 394.2; Pureza HPLC = 99.0%.

EJEMPLO 198: 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-ácido carboxílico (HS_A_648, pico-1a) (198):

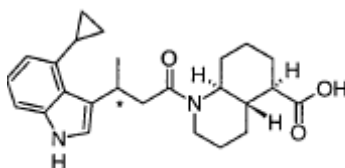
25



- 30 Síntesis del compuesto (198): Mezcla de isómeros 195 separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 198. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 0.5H), 4.45-4.48 (m, 0.5H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.00-3.62 (m, 1H), 2.69-2.96 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.37-1.92 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H), 0.92-0.95 (m, 2H), 0.83-0.88 (M, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 99.39%; Quiral TA = 12.44 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8:1:1)].

EJEMPLO 199: 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-ácido carboxílico (pico-1b) (199):

35

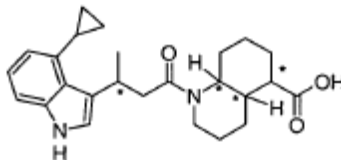


- 40 Síntesis del compuesto (199): Mezcla de isómeros (195) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 199. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.58 (d, 1H), 4.49-4.52 (m, 0.5H), 4.31-4.35 (m, 0.5H), 3.91-4.04 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H),

2.86-2.98 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.37-2.39 (m, 1H), 1.47-2.00 (M, 11H), 1.27-1.30 (d, 3H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 99.31%; Quiral TA = 14.93 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8:1:1)]. [α]_D²⁴ = +111.84° (c 0.001, MeOH).

EJEMPLO 200: 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-ácido carboxílico (pico-1c) (200):

5

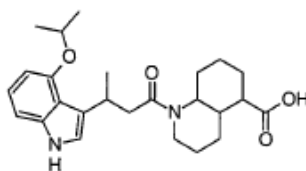


Síntesis del compuesto (200): Mezcla de isómeros ⁽²⁰⁰⁾195 separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 200. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.23 (brs, 1H), 10.80 (br s, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.57 (d, 1H), 4.54-4.56 (m, 0.5H), 4.30-4.34 (m, 0.5H), 3.89-4.06 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.26-2.29 (m, 1H), 1.35-1.98 (m, 11H), 1.28-1.31 (d, 3H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 94.22%; Quiral TA = 14.61 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8:1:1)].

10

EJEMPLO 201: ácido 1-[3-[4-(propan-2-iloxy)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (201):

15

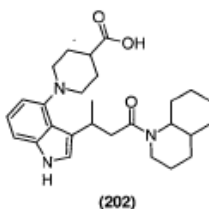


Síntesis del compuesto (201): Compuesto ⁽²⁰¹⁾(201) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.0 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.40-6.43 (d, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 0.5H), 4.06-4.09 (m, 0.5H), 3.58-3.75 (m, 3H), 2.63-2.98 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.45-1.98 (m, 11H), 1.27-1.31 (m, 9H). LC-MS: (M+H)⁺ = 427.2; Pureza HPLC = 95.46%.

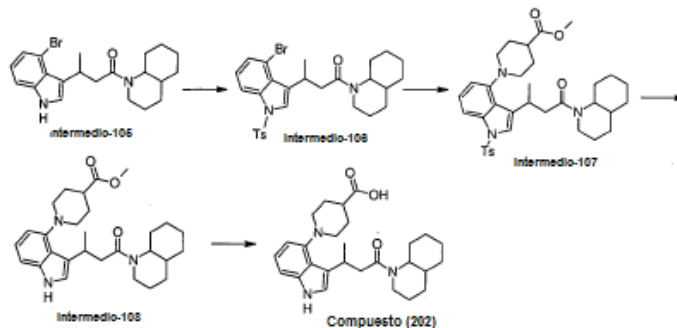
20

EJEMPLO 202: ácido 1-[3-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-4-oxobutan-2-ilo]-1*H*-indol-4-ilo]piperidine-4- carboxílico (202):

25



Esquema Sintético-60



30

Síntesis de Intermedio-105: Intermedio-105 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema2).

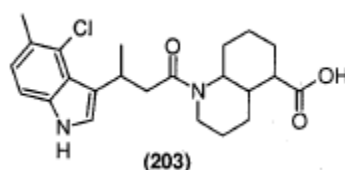
Síntesis de Intermedio-106: A una solución agitada de Intermedio-105 (0.35 g, 1.09 mmol) en THF seco (4 mL), NaH (0.052 g, 2.1 mmol) se añadió a 0°C y se agitó durante 10 minutos. A la solución agitada cloruro de tosilo (0.27 g, 1.4 mmol) se añadió y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H₂O, se extrajo con EtOAc para arrojar material crudo que se purificó usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-106 (260 mg).

Síntesis de Intermedio-107: A una solución agitada de Intermedio-106 (0.26 g, 0.46 mmol) en dioxano(4 mL), isonipecotato de metilo (0.10 mL, 0.69 mmol) y carbonato de cesio (0.46 g, 1.39 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción resultante fue purgada con gas argón y Pd₂(dba)₃ (0.085 g, 0.009 mmol), BINAP (0.015g, 0.023 mmol) se añadieron, después se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró mediante celita y concentrada para arrojar material crudo que se purificó usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-107 (150 mg).

Síntesis de Intermedio-108: A una solución agitada de magnesium (0.3 g, 12.3 mmol) en MeOH (18 mL), Intermedio-107 (0.15 g, 0.29 mol) y ammonium chloride (0.12 g, 2.1 mmol) se añadieron, y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con saturado NH₄Cl solución, se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar material crudo que se purificó usando Silica-gel columna cromatografy eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-108 (50 mg).

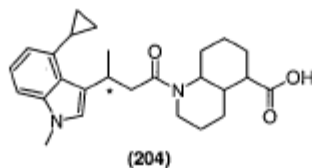
Síntesis del compuesto (202): A una solución agitada de Intermedio-108 (0.05 g, 0.10 mmol) en THF: MeOH (2mL, 1:1), NaOH acuoso (0.021 g, 0.53 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue concentrada para arrojar producto crudo, que se tomó en H₂O, acidificada con 10% KHSO₄ acuoso (F=5), se extrajo con EtOAc, concentrada, y fue purificada usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto-202 (10 mg) como un sólido marrón. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (br s, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 4.46-4.61 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 0.5H), 3.58-3.60 (m, 0.5H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.30-1.94 (m, 20H). LC-MS: (M+H)⁺ = 452.2; Pureza HPLC = 96.62%.

EJEMPLO 203: ácido 1-[3-(4-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (203):



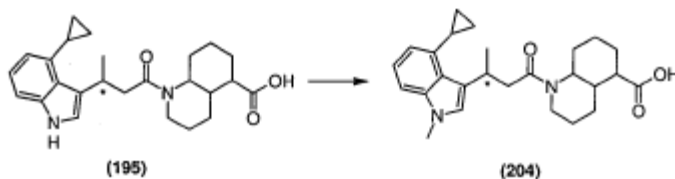
Síntesis del compuesto (203): Compuesto (203) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (br s, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.97-7.00 (d, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 2H), 1.30-1.90 (m, 14H). LC-MS: (M+H)⁺ = 417.1; Pureza HPLC = 99.11%.

EJEMPLO 204: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (204):



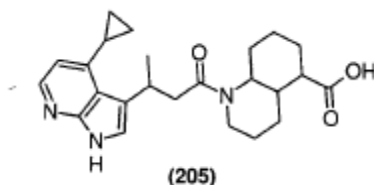
5

Esquema Sintético-61



10 Síntesis del compuesto (204): Compuesto (204) fue sintetizado siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.12 (m, 2H), 6.88-6.91 (d, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 0.5H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.23-4.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 1.30-1.90 (m, 14H), 0.98-1.01 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423.2; Pureza HPLC = 98.91%.

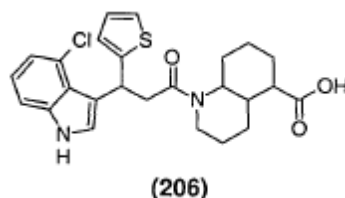
15 EJEMPLO 205: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (205):



20 Síntesis del compuesto (205): Compuesto (205) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.01 (br s, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.44-3.47 (0.5H), 3.15-3.19 (m, 0.5H), 2.84-2.95 (m, 1H), 2.37-2.54 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 6H), 1.45-1.47 (d, 3H), 1.30-1.40 (m, 5H), 0.94-0.97 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 410.2; Pureza HPLC = 98.14%.

25

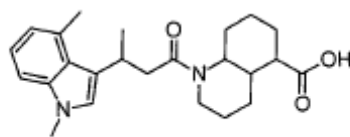
EJEMPLO 206: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (206):



30 Síntesis del compuesto (206): Compuesto (206) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.13 (br s, 1H), 11.31 (br s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, 1H), 6.93-6.96 (d, 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 5.54-5.56 (m, 1H), 4.43-4.45 (m, 0.5H), 4.19-4.26 (m, 0.5H), 4.01-4.03 (M, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.40- 2.45 (m, 1H), 1.31-1.88 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471.1; Pureza HPLC = 97.94%.

35

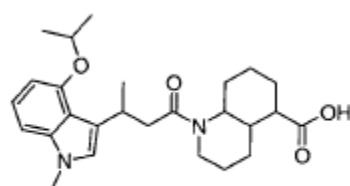
EJEMPLO 207: ácido 1-[3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxílico (207):



(207)

- 5 Síntesis del compuesto (207): Compuesto (207) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.05-7.12 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 4.73-4.77 (m, 0.5H), 4.52-4.56 (m, 0.5H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41-2.57 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.49-1.90 (m, 11H), 1.39-1.41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397.2$; Pureza HPLC = 98.36%.

- 10 EJEMPLO 208: ácido 1-[3-[1-metil-4-(propan-2-iloxy)-1H-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (208):

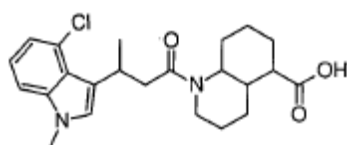


(208)

- 15 Síntesis del compuesto (208): Compuesto (208) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.01 (br s, 1H), 6.84-7.02 (m, 3H), 6.46-6.48 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 0.5H), 4.30-4.33 (m, 0.5H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 1H), 2.66-3.05 (m, 3H), 2.23-2.39 (m, 1H), 1.45-1.98 (m, 11H), 1.30-1.42 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 441.2$; Pureza HPLC = 99.01%.

- 20 = 99.01%.

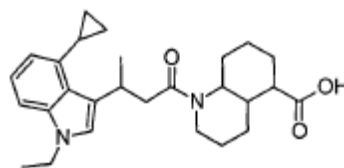
EJEMPLO 209: ácido 1-[3-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (209):



(209)

- 25 Síntesis del compuesto (209): Compuesto (209) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.09-7.11 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.66-4.68 (m, 0.5H), 4.47-4.49 (m, 0.5H), 3.66 (s, 3H), 2.69-3.05 (m, 2H), 2.36-2.57 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.45-1.90 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417.1$; Pureza HPLC = 98.82%.

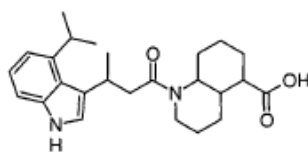
- 30 EJEMPLO 210: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-etil-1H-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (210):



(210)

- 35 Síntesis del compuesto (210): Compuesto (210) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (27) (Esquema 26). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.98-7.09 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.64-6.66 (d, 1H), 4.68-4.70 (m, 0.5H), 4.48-4.51 (m, 0.5H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.00-4.07 (q, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 2.68-2.98 (m, 2H), 2.39-2.58 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 1.40-1.97 (m, 11H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 5H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 437.2$; Pureza HPLC = 98.31%.

EJEMPLO 211: ácido 1-[3-[4-(propan-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (211):

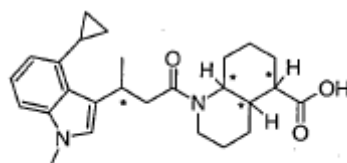


(211)

5

Síntesis del compuesto (211): el compuesto (211) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (br s, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 0.5H), 4.53-4.56 (m, 0.5H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.44-3.04 (m, 3H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.46-1.95 (m, 11H), 1.41-1.43 (d, 3H), 1.34-1.36 (d, 6H). LC-MS: (M+H)⁺ = 411.2; Pureza HPLC = 93.44%.

10 EJEMPLO 212: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-1) (212):

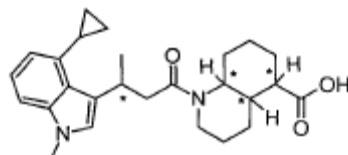


(212)

15 Síntesis del compuesto (212): Mezcla de isómeros del compuesto (204) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 212. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.03-7.05 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.09-4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.45-1.95 (m, 11H), 1.33-1.36 (d, 3H), 0.92-0.95 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423.2; Pureza HPLC = 99.14%; Quiral TA = 19.99 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8.5:0.5:1.0)].

20

EJEMPLO 213: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-2) (213):



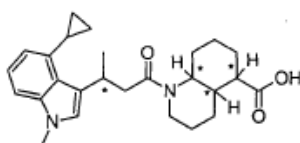
(213)

25

30 Síntesis del compuesto (213): Mezcla de isómeros del compuesto (204) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 213. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.03-7.05 (m, 2H), 6.82-6.85 (d, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 0.5H), 4.44-4.49 (m, 10 0.5H), 4.15-4.16 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.38-1.82 (m, 11H), 1.31-1.34 (d, 3H), 0.92-0.94 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423.2; Pureza HPLC = 94.30%; Quiral TA = 27.35 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8.5:0.5:1.0)].

30

EJEMPLO 214: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-3) (214):



(214)

35

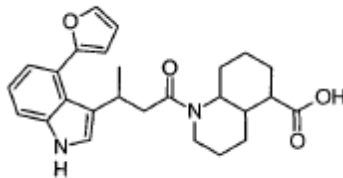
40 Síntesis del compuesto (214): Mezcla de isómeros del compuesto (204) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto 214. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.03-7.05 (m, 2H), 6.82-6.85 (d, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 0.5H), 4.46-4.49 (m, 0.5H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.38-1.82 (m, 11H), 1.31-1.34 (d, 3H), 0.92-0.94 (m,

40

2H), 0.76-0.80 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423.2; Pureza HPLC = 98.00%; Quiral TA = 30.61 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8.5:0.5:1.0)].

EJEMPLO 215: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (215):

5



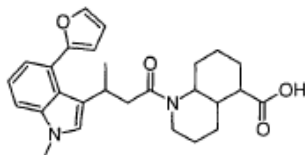
(215)

Síntesis del compuesto (215): Compuesto (215) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.39-7.41 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06-7.11 (t, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 6.52-6.54 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 0.5H), 4.24-4.28 (m, 0.5H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 1H), 2.07-3.1 (m, 1H), 2.07-2.10 (m, 1H), 1.25-1.85 (m, 11H), 1.04-1.09 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC = 93.62%.

10

EJEMPLO 216: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1-metil-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (216):

15



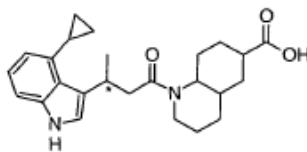
(216)

Síntesis del compuesto (216): Compuesto (216) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.48 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 4.56-4.60 (m, 0.5H), 4.39-4.42 (m, 0.5H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 1H), 1.37-1.83 (m, 11H), 1.32-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 449.2; Pureza HPLC = 97.01%.

20

EJEMPLO 217: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-6- carboxílico (217):

25

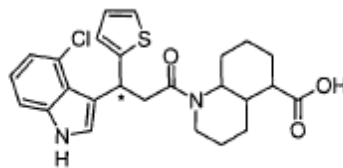


(217)

Síntesis del compuesto (217): Compuesto (217) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (195) (Esquema 59). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (br s, 1H), 7.10-7.12 (d, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65-6.68 (d, 1H), 4.62-4.63 (m, 0.5H), 4.44-4.46 (m, 0.5H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.35-1.75 (m, 11H), 1.30-1.33 (d, 3H), 0.92-0.95 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409.2; Pureza HPLC = 96.63%.

30

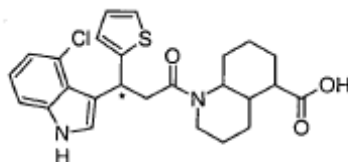
EJEMPLO 218: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-1) (218):



(218)

Síntesis del compuesto (218): compuesto (218) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (195) (Esquema 58). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 11.31 (br s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 5.48-5.55 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 0.5H), 4.22-4.26 (m, 0.5H), 4.00-4.04 (m, 0.5H), 3.78-3.83 (m, 0.5H), 2.95-3.16 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 1.32-1.92 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471.1; Pureza HPLC = 99.98%.

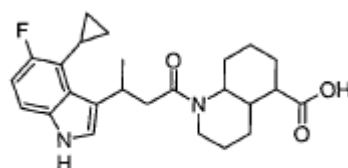
EJEMPLO 219: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (pico-2) (219):



(219)

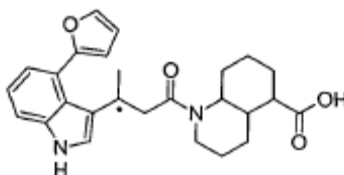
Síntesis del compuesto (219): Compuesto (219) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (196) (Esquema 59). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 11.34 (br s, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.94-6.96 (d, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 4.41-4.51 (m, 0.5H), 4.21-4.23 (m, 0.5H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.33-1.80 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471.1; Pureza HPLC = 91.48%.

EJEMPLO 220: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-5-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (220):



Síntesis del compuesto (220): Compuesto (220) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (br s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 6.80-6.87 (t, 1H), 4.72-4.74 (m, 0.5H), 4.50-4.54 (m, 0.5H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 2.80-3.07 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.45-1.86 (11H), 1.39-1.42 (d, 3H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 427.2; Pureza HPLC = 99.0%.

EJEMPLO 221: ácido 1-[3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxílico (221):



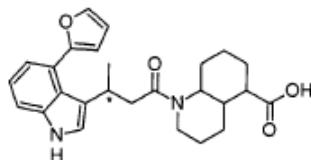
(221)

Síntesis del compuesto (221): Compuesto (221) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (195) (Esquema 58). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (br s, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H),

7.14-7.19 (m, 3H), 6.48-6.50 (m, 2H), 4.66-4.69 (m, 0.5H), 4.43-4.45 (m, 0.5H), 4.11-4.32 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 11H), 1.28-1.31 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC = 98.74%.

EJEMPLO 222: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (222):

5

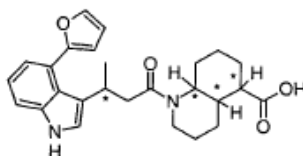


(222)

10 Síntesis del compuesto (222): Compuesto (222) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (196) (Esquema 59). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (br s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 6.48-6.50 (d, 1H), 4.63-4.67 (m, 0.5H), 4.46-4.49 (m, 0.5H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.40-1.86 (m, 11H), 1.36-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC = 99.83%.

EJEMPLO 223: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (223):

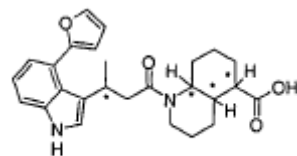
15



(223)

20 Síntesis del compuesto (223): Mezcla de isómeros del compuesto (221) separada mediante cromatografía quiral preparativa para arrojar el compuesto (223). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.57-7.60 (d, 1H), 7.37-7.42 (t, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.52-6.53 (m, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 4.28-4.31 (d, 1H), 3.50-3.63 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 1H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.28-1.80 (m, 11H), 1.21-1.23 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC = 100%. Quiral TA = 19.31 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8.5:1:0.5)].

25 EJEMPLO 224: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5-carboxílico (224):

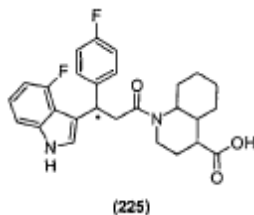


(224)

30 Síntesis del compuesto (224): Mezcla de isómeros del compuesto (221) separada mediante cromatografía quiral preparativa para arrojar el compuesto (224). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (br s, 1H), 7.44-7.49 (d, 1H), 7.32-7.34 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 6.41-6.44 (d, 2H), 4.56-4.61 (m, 0.5H), 4.39-4.43 (m, 0.5H), 4.20 (4.25 (dd, 0.5H), 4.01-4.10 (m, 0.5H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.28-2.30 (m, 1H), 1.48-1.80 (m, 11H), 1.35-1.37 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.2; Pureza HPLC = 96.72%. Quiral TA = 23.19 min [Columna: Paq. quiral IC; fase móvil: hexano: IPA:DCM (8.5:1:0.5)].

35

EJEMPLO 225: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(4-fluorofenilo)propanoilo] decahidroquinolina-4- carboxílico (pico-1) (225):

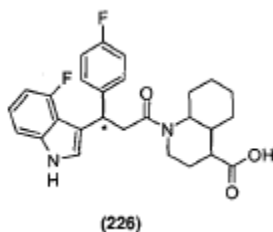


5

Síntesis del compuesto (225): Compuesto (225) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (195) (Esquema 58). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.23 (br s, 1H), 11.19 (br s, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.13-7.16 (d, 1H), 7.03-7.06 (d, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.59-6.65 (dd, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 2.94-3.21 (m, 2H), 2.38-2.40 (m, 1H), 1.40-1.90 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 467.1; Pureza HPLC = 95.38%.

10

EJEMPLO 226: ácido 1-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilo)-3-(4-fluorofenilo)propanoilo] decahidroquinolina-4-carboxílico (pico-2) (226):

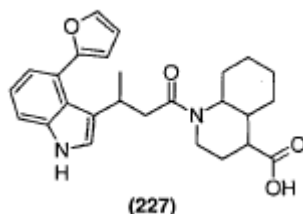


15

Síntesis del compuesto (226): Compuesto (226) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (196) (Esquema 59). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.24 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.25-7.29 (t, 2H), 7.13-7.16 (d, 1H), 7.03-7.06 (d, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.59-6.66 (dd, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.93-3.21 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H), 1.28-1.91 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 467.1; Pureza HPLC = 100%.

20

EJEMPLO 227: ácido 1-[3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-4-carboxílico (227):

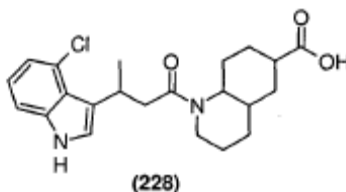


25

Síntesis del compuesto (227): Compuesto (227) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (br s, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.39-2.58 (m, 3H), 2.23-2.29 (m, 2H), 1.45-1.87 (m, 11H), 1.41-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435.1; Pureza HPLC = 98.43%.

30

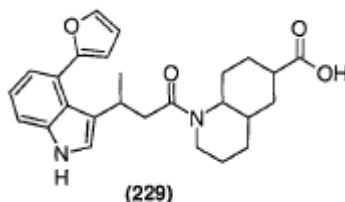
EJEMPLO 228: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-6- carboxílico (228):



35

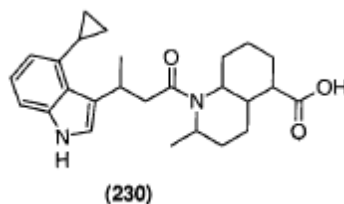
Síntesis del compuesto (228): Compuesto (228) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (br s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 3H), 4.27-4.68 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 2.80-3.02 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.50-1.89 (m, 11H), 1.45-1.47 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 403.3$; Pureza HPLC = 94.02%.

5 EJEMPLO 229: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-6- carboxílico (229):



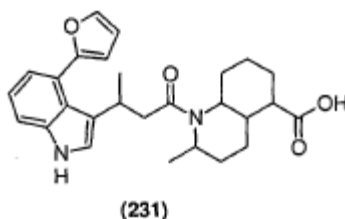
10 Síntesis del compuesto (229): el compuesto (229) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (br s, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.48-6.49 (d, 2H), 4.27-4.32 (dd, 0.5H), 4.11-4.17 (d, 0.5H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.22-2.38 (m, 3H), 1.47-1.87 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435.2$; Pureza HPLC = 98.67%.

15 EJEMPLO 230: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]-2- metildecahidroquinolina-5- carboxílico (230):



20 Síntesis del compuesto (230): Compuesto (230) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.16 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.15 (d, 1H), 6.88-6.94 (t, 1H), 6.55-6.58 (t, 1H), 4.58-4.62 (t, 0.5H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 3.99-4.11 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 2.58-2.93 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H), 1.33-1.99 (m, 11H), 1.27-1.30 (d, 3H), 1.06-1.08 (d, 3H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.65-0.72 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423.4$; Pureza HPLC = 98.0%.

25 EJEMPLO 231: ácido 1-{3-[4-(furano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}-2- metildecahidroquinolina-5-carboxílico (231):

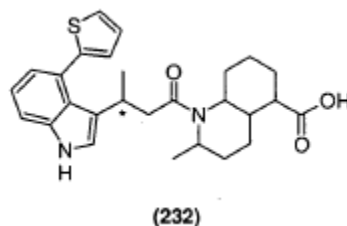


30 Síntesis del compuesto (231): el compuesto (231) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 12.11 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.39-7.42 (d, 1H), 7.23-7.26 (d, 1H), 7.06-7.12 (t, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 2H), 4.49-4.51 (m, 0.5H), 4.33-4.45 (m, 0.5H), 3.96-3.98 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.37-1.94 (m, 11H), 1.15-1.18 (d, 3H), 1.02-1.05 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$; Pureza HPLC = 98.27%.

35

EJEMPLO 232: ácido 2-metil-1-{3-[4-(tiofen-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (232):

5

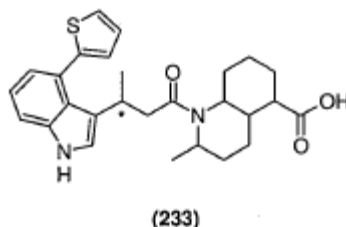


Síntesis del compuesto (232): Compuesto (232) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (195) (Esquema 58). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (br s, 1H), 7.317-7.41 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 5H), 4.62-4.64 (m, 0.5H), 4.47-4.51 (m, 0.5H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.25-1.75 (m, 11H), 1.14-1.16 (d, 3H), 1.09-1.11 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 465.4; Pureza HPLC = 96.26%.

10

EJEMPLO 233: ácido 2-metil-1-{3-[4-(tiofen-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (233):

15

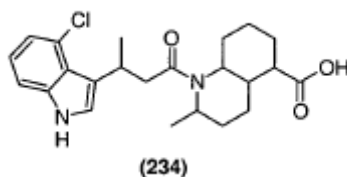


Síntesis del compuesto (233): Compuesto (233) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (196) (Esquema 59). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (br s, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 5H), 4.56-4.57 (m, 0.5H), 4.41-4.43 (m, 0.5H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.44 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.34-1.68 (m, 11H), 1.00-1.03 (d, 3H), 0.98-1.00 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 465.4; Pureza HPLC = 97.31%.

20

EJEMPLO 234: ácido 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]-2-metildecahidroquinolina-5-carboxílico (234):

25

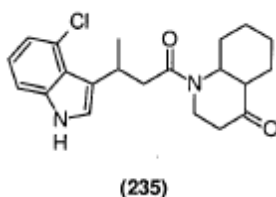


Síntesis del compuesto (234): Compuesto (234) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H), 4.58-4.60 (m, 0.5H), 4.41-4.43 (m, 0.5H), 3.99-4.01 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 1.30-1.72 (m, 11H), 1.15-1.17 (d, 3H), 1.07-1.09 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 417.1; Pureza HPLC = 97.11%.

30

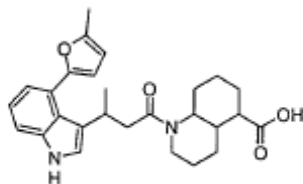
EJEMPLO 235: 1-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]octahidroquinolin-4(1*H*)-ona (235):

35



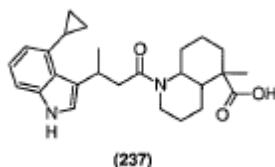
Síntesis del compuesto (235): Compuesto (235) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (26) (Esquema 25). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.01-7.03 (d, 2H), 4.91-4.95 (m, 0.5H), 4.62- 4.68 (m, 0.5H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.31-3.46 (m, 0.5H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.48-2.70 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 3H), 1.53-1.70 (m, 8H), 1.46-1.48 (d, 3H), 1.41-1.43 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373.3$; Pureza HPLC = 97.62%.

EJEMPLO 236: ácido 1-{3-[4-(5-metilfurano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (236):



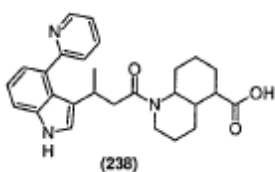
10 Síntesis del compuesto (236): el compuesto (236) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (br s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 3H), 6.29-6.33 (m, 1H), 5.98-6.00 (m, 1H), 4.58-4.60 (m, 0.5H), 4.37-4.42 (m, 0.5H), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.24-1.80 (m, 11H), 1.18-1.20 (d, 3H). LC- MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.2$; Pureza HPLC = 98.32%.

15 EJEMPLO 237: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]-5-metildecahidroquinolina-5- carboxílico (237):



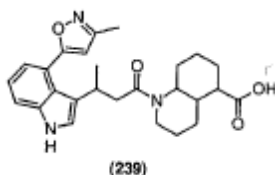
20 Síntesis del compuesto (237): Compuesto (237) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.20 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 2H), 6.88-6.92 (t, 1H), 6.55-6.58 (d, 1H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.69-3.87 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 1.49-1.98 (m, 10H), 1.28 (s, 3H), 1.24-1.26 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423.2$; Pureza HPLC = 91.85%.

EJEMPLO 238: ácido 1-{3-[4-(piridina-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (238):



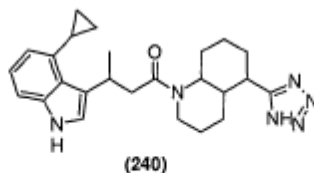
25 Síntesis del compuesto (238): Compuesto (238) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.15 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.82-7.87 (t, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10-7.15 (t, 1H), 6.90-6.92 (d, 1H), 4.37-4.40 (m, 0.5H), 4.16-4.20 (m, 0.5H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.45-2.00 (m, 11H), 1.33-1.37 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 446.2$; Pureza HPLC = 96.69%.

30 EJEMPLO 239: ácido 1-{3-[4-(3-metil-1,2-oxazol-5-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (239):

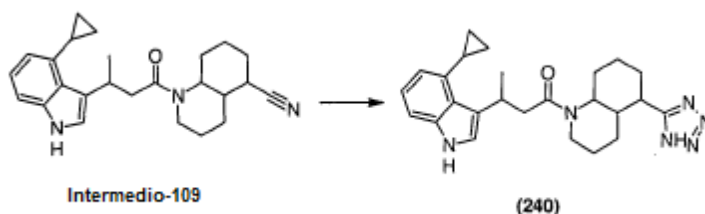


Síntesis del compuesto (239): Compuesto (239) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (br s, 1H), 7.48-7.51 (d, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.46-4.50 (m, 0.5H), 4.20-4.25 (dd, 1H), 4.04-4.08 (dd, 1H), 3.84-3.86 (m, 0.5H), 3.39-3.45 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.35-1.90 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 450.2$; Pureza HPLC = 99.79%.

EJEMPLO 240: 3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo]butan-1-ona (240):

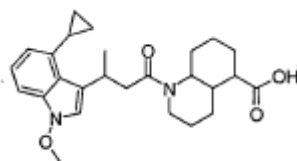


Esquema Sintético-62



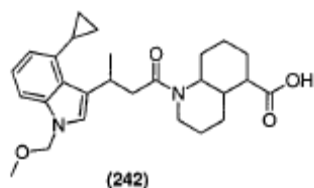
Síntesis del compuesto (240): A una solución agitada de Intermedio-109 (30mg, 0.077 mmol) en DMF (2 mL), NaN_3 (25 mg, 0.38 mmol) y ammonium chloride (15 mg, 0.22 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 48 horas. Después de completar la reacción (supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua y se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada fue concentrada para obtener a producto crudo. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para arrojar el compuesto (240) (2.5 mg) como material de goma marrón. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (br s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 4.08-4.24 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.77-2.97 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 1.45-1.90 (m, 11H), 1.37-1.40 (d, 3H), 0.70-0.90 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 431.3$; Pureza HPLC = 91.69%.

EJEMPLO 241: ácido 1-[3-(4-ciclopropilo-1-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo] decahidroquinolina-5- carboxílico (241):



Síntesis del compuesto (241): el compuesto (241) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.65-6.68 (d, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 2.61-2.82 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 0.7-1.90 (m, 18H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 439.3$; Pureza HPLC = 92.8%.

EJEMPLO 242: ácido 1-[3-[4-ciclopropilo-1-(metoximetil)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (242):

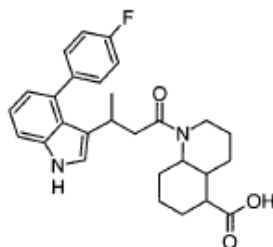


Síntesis del compuesto (242): Compuesto (242) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.94-6.97 (d, 1H),

6.70-6.72 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.62-4.69 (m, 0.5H), 4.49-4.52 (m, 0.5H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.39-1.80 (m, 11H), 1.32-1.35 (d, 3H), 0.94-0.96 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 451.2; Pureza HPLC = 92.13%.

EJEMPLO 243: ácido 1-{3-[4-(4-fluorofenilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (243):

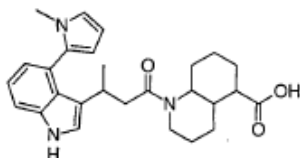
5



(243)

10 Síntesis del compuesto (243): Compuesto (243) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (br s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.18-7.22 (t, 1H), 7.06-7.13 (m, 3H), 6.90-6.93 (d, 1H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.36-4.39 (m, 0.5H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.52-2.77 (m, 2H), 2.31-2.40 (dd, 1H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.36-1.96 (m, 10H), 1.13-1.15 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463.3; Pureza HPLC = 98.0%.

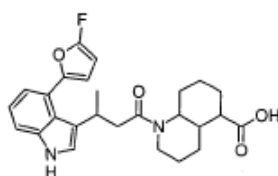
15 EJEMPLO 244: ácido 1-{3-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-ilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (244):



(244)

20 Síntesis del compuesto (244): Compuesto (244) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). LC-MS: (M-H)⁺ = 448.4; Pureza HPLC = 84.68%.

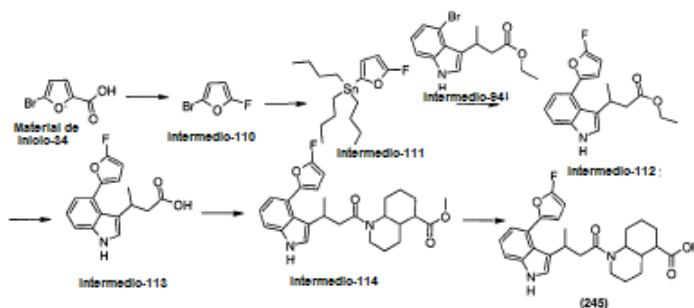
EJEMPLO 245: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (245):



(245)

25

Esquema Sintético-63



30

35 Síntesis de Intermedio-110: A una solución agitada de Material de inicio-34 (1.0 g, 5.26 mmol) en agua (5 mL) bicarbonato de sodio (1.06 g, 12.6 mmol) se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A este n-hexano (5 mL) seguido por flúor selecto (2.23 g, 6.31 mmol) se añadió a 10 °C y se agitó durante 2 horas a la misma

temperatura. Después la capa de racción de hexano fue separada y secada sobre MgSO₄ anhidro para arrojar solución de hexano de intermedio crudo 110, que fue tomada durante el siguiente paso sin ninguna purificación.

5 Síntesis de Intermedio-111: A una solución agitada de Intermedio-110 hexanos solución (0.863 g, 5.26 mmol) en éter (5 mL) se añadió 2.5 M n-BuLi (2.52 mL, 6.31 mmol) a -78°C y se agitó durante 20 minutos. A este tributilotin cloride (1.56 mL, 5.78 mmol) se añadió y se agitó durante 10 min a -78°C, después TA durante 12 h. Después la reacción se mitigó con solución acuosa de 1N NaOH y se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar material crudo Intermedio-111 (0.95 g) como líquido marrón.

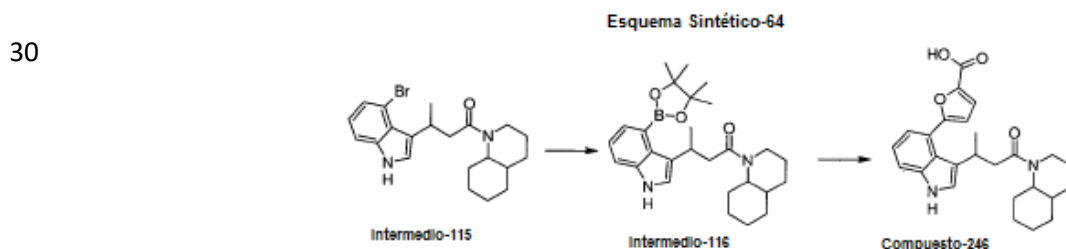
10 Síntesis de Intermedio-112: A una solución agitada de Intermedio-110 (0.050 g, 0.16 mmol), e intermedio-111 (0.060 g, 0.16 mmol) en tolueno purgada con gas argón durante 15 minutos, después se añadió PdCl₂ (Dppf) catalizador (0.013 g, 0.016 mmol). Después la reacción fue llevada a cabo bajo microondas durante 30 min a 130°C. Después la reacción se mitigó con agua y se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar material crudo, que fue además fue purificada por cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar 0.035 g de Intermedio-112 como líquido marrón).

15 Síntesis de Intermedio-113: Intermedio-113 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-3 (Esquema 1).

Síntesis de Intermedio-114: Intermedio-114 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto-1 (Esquema 2).

20 Síntesis del compuesto (245): el compuesto (245) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (br s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.37-6.39 (m, 1H), 5.51-5.54 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 0.5H), 4.48-4.52 (m, 0.5H), 3.60-3.61 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 1H), 1.41-1.86 (m, 10H), 1.31-1.34 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 453.2; Pureza HPLC = 97.87%.

EJEMPLO 246: ácido 5-{3-[4-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilo)-4-oxobutan-2-ilo]-1*H*-indol-4-ilo}furano-2- carboxílico (246):



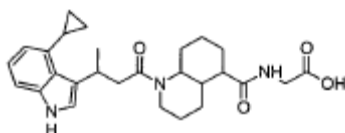
35 Síntesis de Intermedio-116: A una solución agitada de Intermedio-115 (0.2 g, 0.49 mmol) en dioxano (5 mL), bis(pinacolato)diboron (0.25g, 0.99 mmol), y KOAc (0.145 g, 1.48 mmol) se añadieron, y después la solución de reacción fue purgada con gas argón. A la mezcla de reacción PdCl₂(dppf) (0.040 g, 0.049 mmol) se añadió y se calentó a 100°C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con H₂O, se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar producto crudo. El producto crudo fue purificado usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar Intermedio-116 (100 mg) como material de goma marrón.

40

Síntesis del compuesto (246): A una solución agitada de Intermedio-116 (0.1 g, 0.22 mmol) en dioxano: H₂O (5 mL, 8:2), ácido 2-bromofuroico (0.084 g, 0.44 mmol) y Cs₂CO₃ (0.28 g, 0.88 mmol) se añadieron, y después la solución de reacción fue purgada con gas argón. A la mezcla de reacción PdCl₂(dppf) (0.018 g, 0.022 mmol) se añadió y se

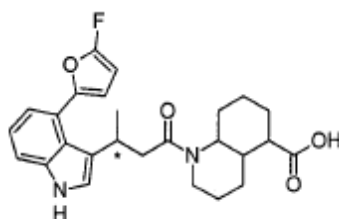
calentó a 100°C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con H₂O, se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar producto crudo. El producto crudo fue purificado usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para arrojar el compuesto-246 (12 mg) como sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (br s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 6.62-6.64 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 0.5H), 4.42-4.47 (m, 0.5H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.29-2.31 (m, 1H), 1.47-1.87 (m, 13H), 1.41-1.44 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 435.3; Pureza HPLC = 99.33%.

EJEMPLO 247: *N*-({1-[3-(4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolin-5-ilo}carbonilo)glicina (247):

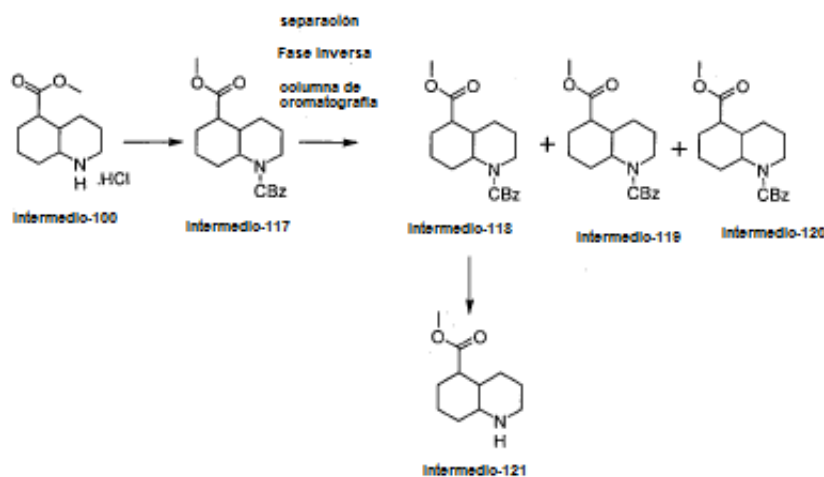


Síntesis del compuesto (247): Compuesto (247) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (brs, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 0.5H), 4.31-4.33 (m, 0.5H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.68-3.70 (m, 2H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.37-1.75 (m, 10H), 1.31-1.34 (d, 3H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 466.4; Pureza HPLC = 94.3%.

EJEMPLO 248: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (248):



Esquema Sintético-65



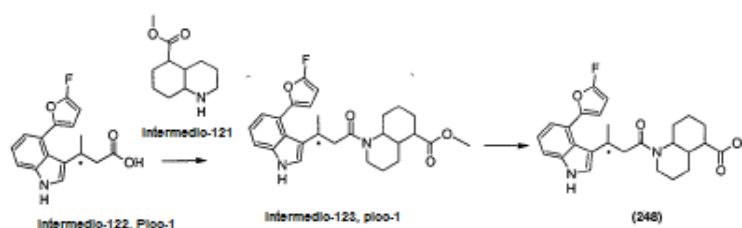
Síntesis de Intermedio-117: A una solución agitada de Intermedio-100 (14.5 g, 62.0 mmol) en DCM (250 mL), 50 mL de TEA (31.39 g, 310 mmol) se añadió seguido por benzilo clorodurante (15.87 g, 93.1 mmol) a 0 °C. Después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción la mezcla de reacción se mitigó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas para arrojar material crudo, que fue además fue purificada usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para arrojar 20 g de Intermedio-117 como líquido marrón pálido.

Separación de Intermedio-118: Mezcla de isómeros de Intermedio 117 (20 g) separada usando Preparative Reverse HPLC para arrojar 6.4 g de Intermedio-118: HPLC: [Columna: Fenomenex Luna C-18, Fase móvil: 0.1% ácido fórmico en H₂O y MeCN (1:1), TA = 15.40 min].

- 5 Síntesis de Intermedio-121: Una solución agitada de Intermedio-118 (6.4 g, 19.33mmol) en MeOH (70 mL) fue purgada con gas N₂, y después 10%Pd-C (1.2 g, 10% w/w) se añadió. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue filtrada a través de la celita y concentrada para arrojar Intermedio-121 (3.79 g) como sólido blanco.

Esquema Sintético-66

10



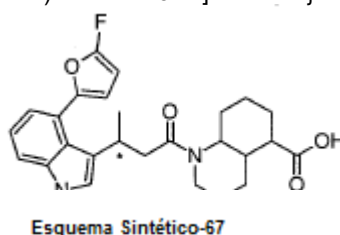
- 15 Síntesis de Intermedio-122, Pico-1: Intermedio-122, pico-1 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-90 (Pico-1) (Esquema 54).

Síntesis de Intermedio-123, Pico-1: Intermedio-123, pico-1 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer Intermedio-91 (Pico-1) (Esquema 54).

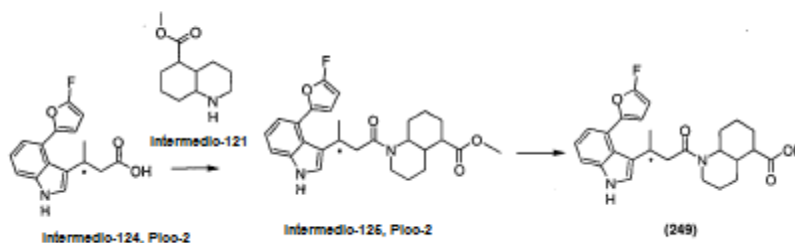
- 20 Síntesis del compuesto (248): Compuesto (248) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.33-7.37 (m, 1H), 7.12-7.14 (d, 1H), 7.01-7.05 (t, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 0.5H), 4.23-4.28 (m, 0.5H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.46-2.73 (m, 2H), 2.17-2.36 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.49-1.78 (m, 10H), 1.37-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 453.3; Pureza HPLC = 93.80%.

EJEMPLO 249: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (249):

25



30



Síntesis de Intermedio-124, Pico-2: Intermedio-124, pico-2 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-92 (Pico-2) (Esquema 55).

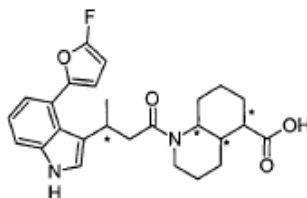
- 35 Síntesis de Intermedio-125, Pico-2: Intermedio-125, pico-2 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-93 (Pico-2) (Esquema 55).

Síntesis del compuesto (249): Compuesto (249) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (br s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H),

6.35-6.38 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 0.5H), 4.48-4.52 (0.5H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.48-1.87 (m, 10H), 1.41-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 453.3; Pureza HPLC = 98.07%.

EJEMPLO 250: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (250):

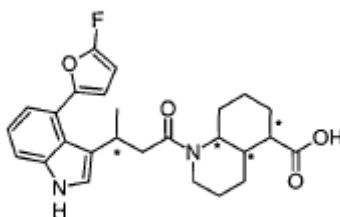
5



10 Síntesis del compuesto (250): Mezcla de isómeros del compuesto (248) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto (250). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.39-7.45 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01-7.15 (m, 2H), 6.39-6.41 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 4.53-4.57 (d, 0.5H), 4.30-4.34 (d, 0.5H), 3.50-3.59 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 1H), 1.46-1.73 (m, 10H), 1.37-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 453.3; Pureza HPLC = 98.29%; pureza quiral=94.75% [columna: Quiral paq. IC.; fase móvil: hexano: IPA: DCM (8.5:1.0:0.5); TA = 10.88 min].

15 EJEMPLO 251: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (251):

20

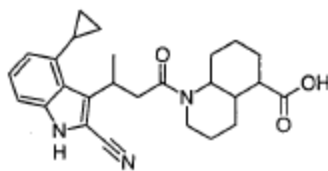


(251)

25 Síntesis del compuesto (251): Mezcla de isómeros del compuesto (248) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto (251). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (br s, 1H), 7.32-7.35 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.29-6.32 (m, 1H), 5.43-5.46 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 0.5H), 4.39-4.44 (m, 0.5H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.37-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 453.4; Pureza HPLC = 96.81%. pureza quiral=99.52% [columna: Quiral paq. IC.; fase móvil: hexano: IPA: DCM (8.5:1.0:0.5); TA = 13.71 min].

EJEMPLO 252: ácido 1-{3-[2-ciano-4-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (252):

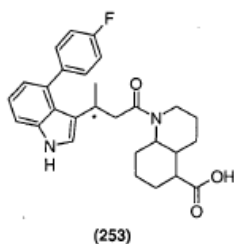
30



(252)

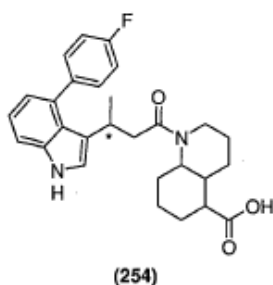
35 Síntesis del compuesto (252): Compuesto (252) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (br s, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 6.90-6.92 (d, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.40-4.53 (m, 0.5H), 3.78-4.01 (m, 1H), 3.01-3.27 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.22 (2.36 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.52-1.85 (m, 10H), 1.46-1.49 (d, 3H), 1.01-1.04 (m, 2H), 0.84-0.87 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 434.3; Pureza HPLC = 97.78%.

EJEMPLO 253: ácido 1-{3-[4-(4-fluorofenilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (253):



5 Síntesis del compuesto (253): el compuesto (253) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (159, pico-1) (Esquema 53-54). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (br s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.14-7.20 (t, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 6.90-6.97 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.37-4.39 (m, 0.5H), 3.06-3.32 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.39-1.93 (m, 10H), 1.13-1.15 (d, 3H). LC-MS: (M-H) $^+$ = 463.3; Pureza HPLC = 95.23%

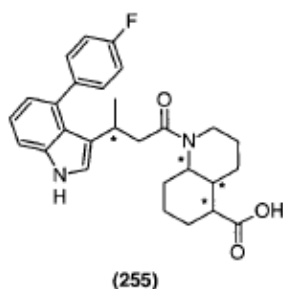
10 EJEMPLO 254: ácido 1-{3-[4-(4-fluorofenilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (254):



15 Síntesis del compuesto (254): el compuesto (254) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (160, pico-2) (Esquema 53 y 55). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (br s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.17-7.22 (t, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 6.90-6.97 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.37-4.39 (m, 0.5H), 3.11-3.32 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 1.39-1.90 (m, 10H), 1.13-1.15 (d, 3H), LC-MS: (M-H) $^+$ = 463.3; Pureza HPLC = 96.95%.

20

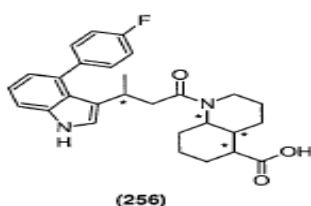
EJEMPLO 255: ácido 1-{3-[4-(4-fluorofenilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5-carboxílico (255):



25 Síntesis del compuesto (255): Mezcla de isómeros (253) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto (255). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (br s, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.29-7.32 (d, 1H), 7.13-7.17 (d, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 6.81-6.90 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 0.5H), 4.28-4.32 (m, 0.5H), 3.24-3.46 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.33-2.67 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.41-1.74 (m, 10H), 1.05-1.08 (d, 3H). LC-MS: (M-H) $^+$ = 463.4; Pureza HPLC = 99.7%; pureza quiral=90.74% [columna: Quiral paq. IC; fase móvil: hexano: IPA: DCM (8.5:1.0:0.5); TA = 16.87 min].

30

EJEMPLO 256: ácido 1-{3-[4-(4-fluorofenilo)-1H-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (256):



35

Síntesis del compuesto (256): Mezcla de isómeros (253) separada usando cromatografía de columna quiral para arrojar el compuesto (256). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.06-7.11 (t, 1H), 6.73-6.75 (d, 1H), 4.36-4.40 (m, 0.5H), 4.17-4.21 (m, 0.5H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.04-3.06 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 1H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.35-1.94 (m, 10H), 1.20-1.24 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463.3; Pureza HPLC = 96.51%; pureza quiral=89.64% [columna: Quiral paq. IC₂; fase móvil: hexano: IPA: DCM (8.5:1.0:0.5); TA = 12.92 min].

EJEMPLO 257: ácido 1-{3-[4-(2-fluorofenilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5-carboxílico (257):



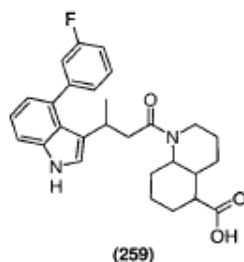
Síntesis del compuesto (257): el compuesto (257) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (br s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.03-7.16 (m, 4H), 6.86-6.91 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 0.5H), 4.29-4.34 (m, 0.5H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.06-2.23 (m, 2H), 1.34-1.75 (m, 10H), 1.09-1.11 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463.3; HPLC pureza = 94.78%.

EJEMPLO 258: ácido 1-[3-(2-ciano-4-ciclopropilo-1-metil-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxílico (258):



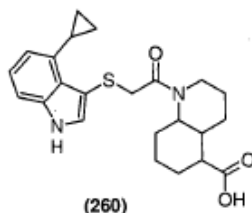
Síntesis del compuesto (258): Compuesto (258) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.16-7.21 (t, 1H), 7.04-7.07 (d, 1H), 6.85-6.87 (d, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 2H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 2H), 1.47-1.80 (m, 10H), 1.40-1.43 (d, 3H), 0.97-1.00 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 448.4; Pureza HPLC = 99.99%.

EJEMPLO 259: ácido 1-{3-[4-(3-fluorofenilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5-carboxílico (259):



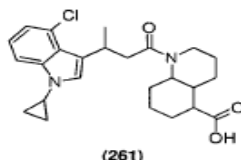
5
10
Síntesis del compuesto (259): Compuesto (259) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (br s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 4.46-4.47 (m, 0.5H), 4.21-4.25 (m, 0.5H), 3.12-3.14 (m, 1H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 1.37-1.72 (m, 10H), 1.09-1.11 (d, 3H). LC- MS: (M-H)⁺ = 463.3; Pureza HPLC = 95.6%.

EJEMPLO 260: ácido 1-[[4-(ciclopropilo)-1*H*-indol-3-ilo]sulfanilo] acetilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (260):



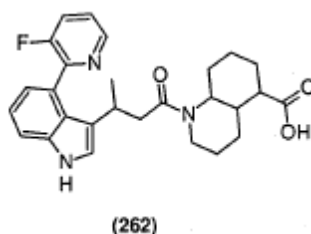
15
20
Síntesis del compuesto (260): Compuesto (260) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.59-6.62 (d, 1H), 4.57-4.61 (m, 0.5H), 4.41-4.46 (m, 0.5H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.35-1.74 (m, 10H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.74-0.77 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 413.3; Pureza HPLC = 99.65%.

EJEMPLO 261: ácido 1-[3-(4-cloro-1-ciclopropilo-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (261):



25
30
Síntesis del compuesto (261): Compuesto (261) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.38 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 4.62-4.68 (, 0.5H), 4.20-4.26 (m, 0.5H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 3H), 2.19-2.23 (m, 1H), 1.38-1.79 (m, 10H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.98-1.00 (m, 2H), 0.91-0.92 (m, 2H). LC-MS: (M- H)⁺ = 443.3; Pureza HPLC = 97.77%.

EJEMPLO 262: ácido 1-{3-[4-(3-fluoropiridina-2-ilo)-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo}decahidroquinolina-5- carboxílico (262):

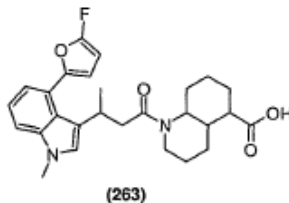


35
Síntesis del compuesto (262): el compuesto (262) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.47-.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.17 (t, 1H), 6.88-6.90 (d, 1H), 4.14-4.38 (m, 0.5H), 3.70-3.78

(m, 0.5H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 1H), 1.33-1.70 (m, 10H), 1.13-1.17 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 464.3; Pureza HPLC = 95.01%.

EJEMPLO 263: ácido 1-{3-[4-(5-fluorofurano-2-ilo)-1-metil-1*H*-indol-3-ilo]butanoilo} decahidroquinolina-5- carboxílico (263):

5

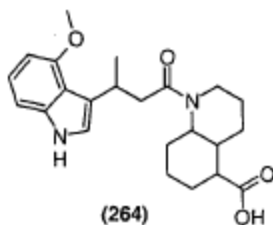


Síntesis del compuesto (263): Compuesto (263) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.29 (m, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.61-4.65 (m, 0.5H), 4.49-4.43 (m, 0.5H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.49-1.85 (m, 10H), 1.33-1.36 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 467.4; Pureza HPLC = 98.0%.

10

EJEMPLO 264: ácido 1-[3-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5- carboxílico (264):

15

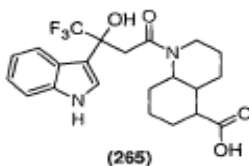


Síntesis del compuesto (264): Compuesto (264) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 6.92-6.93 (d, 1H), 6.43-6.46 (d, 1H), 4.52-4.56 (m, 0.5H), 4.30-4.34 (m, 0.5H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 2.16-2.39 (m, 1H), 1.44-1.90 (m, 10H), 1.37-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 399.2; Pureza HPLC = 94.44%.

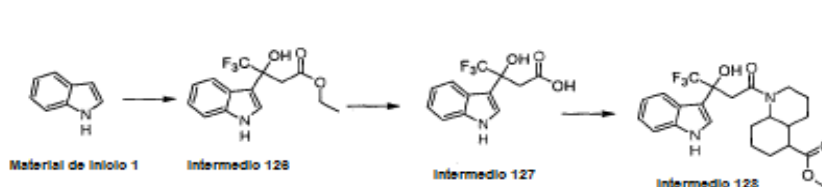
20

EJEMPLO 265: ácido 1-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(1*H*-indol-3-ilo)butanoilo]-decahidroquinolina-5- carboxílico (265):

25



Esquema Sintético-68



30

Síntesis de Intermedio-126: A una solución agitada de Material de inicio-1 (3.0 g, 25.6 mmol) en tolueno (50 mL), Montmorillonita K 10 (15 g) se añadió y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción (LC-MS), catalizador fue filtrado a través del horno sinterizado, el filtrado diluida con H₂O y se extrajo con EtOAc y concentrada para arrojar intermedio crudo 126 (5 g), que fue tomada durante el siguiente paso sin ninguna purificación.

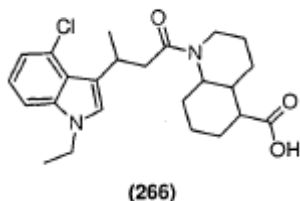
35

Síntesis de Intermedio-127: Intermedio-127 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-3 (Esquema 1).

Síntesis de Intermedio-128: Intermedio-128 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto-1 (Esquema 2).

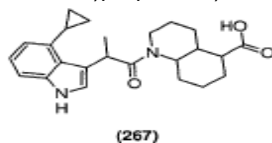
Síntesis del compuesto (265): el compuesto (265) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (br s, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.37-4.41 (m, 0.5H), 3.50-3.75 (m, 1H), 3.37-3.45 (d, 1H), 3.04-3.13 (d, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.29-2.31 (m, 1H), 1.43-1.90 (m, 10H). LC-MS: (M-H) $^+$ = 439.2; Pureza HPLC = 93.26%.

EJEMPLO 266: ácido 1-[3-(4-cloro-1-etil-1H-indol-3-ilo)butanoilo]decahidroquinolina-5-carboxílico (266):

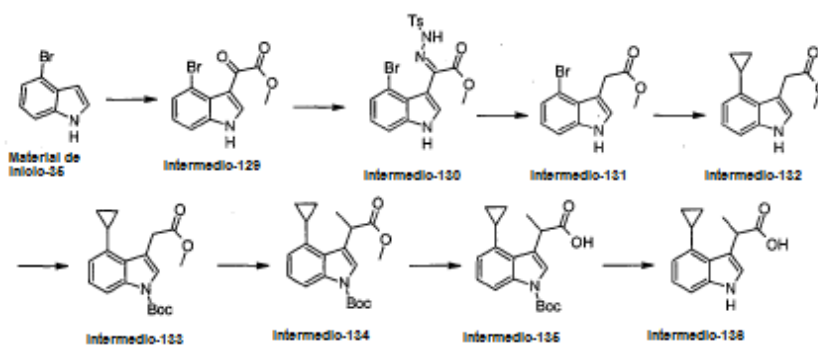


Síntesis del compuesto (266): Compuesto (266) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (br s, 1H), 7.39-7.42 (d, 3H), 7.33-7.36 (d, 3H), 7.05-7.10 (t, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 4.46-4.48 (m, 0.5H), 4.27-4.29 (m, 0.5H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 1.14-1.20 (m, 2H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.45-1.80 (m, 10H), 1.26-1.32 (m, 6H). LC-MS: (M-H) $^+$ = 431.3; Pureza HPLC = 95.81%.

EJEMPLO 267: ácido 1-(2-(4-ciclopropilo-1H-indol-3-ilo)propanoilo)decahidroquinolina-5-carboxílico (267):



Esquema Sintético-69



Síntesis de Intermedio 129: A una solución agitada de Material de inicio-35 (40 g, 206 mmol) en éter (400 mL), cloruro de oxalilo (23.2 mL, 268 mmol) se añadió a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue después filtrada y lavada con éter para obtener material sólido (42 g), que se trató con MeOH (28 mL) en éter (200 mL) a 0°C a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue diluida con hexanos, resulted precipitate fue filtrada y secada para obtener Intermedio-129 (35 g) como sólido amarillo.

Síntesis de Intermedio-130: A una solución agitada de Intermedio-129 (35 g, 129 mmol) en MeOH (350 mL), hidrazina de tosilo (23.1 g, 129 mmol) se añadió y se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue concentrada para arrojar mezcla cruda, que fue diluida con H_2O , se extrajo con DCM y concentrada para arrojar Intermedio-130 (35 g) como sólido amarillo pálido.

Síntesis de Intermedio-131: A una solución agitada de Intermedio-131 (14 g, 31 mmol) en THF (140mL), NaBH_4 (1.8 g, 46 mmol) se añadió a 0°C y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completar

la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H₂O, se extrajo con DCM y concentrada. El producto crudo resultante se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos, EtOAc para arrojar Intermedio-131 (3 g) como líquido amarillo pálido.

5 Síntesis de Intermedio-132: Intermedio-132 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-95 (Esquema 56).

Síntesis de Intermedio-133: Intermedio-133 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-72 (Esquema 47).

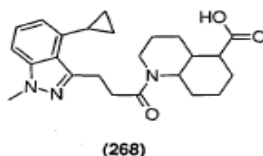
Síntesis de Intermedio-134: Intermedio-134 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-5 (Esquema 3).

10 Síntesis de Intermedio-135: Intermedio-135 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-3 (Esquema 1).

Síntesis de Intermedio-136: Intermedio-136 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el intermedio-75 (Esquema 47).

15 Síntesis del compuesto (267): Compuesto (267) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (105) (Esquema 51). LC-MS: (M-H)⁺ = 395.3; Pureza HPLC = 94.32%.

EJEMPLO 268: ácido 1-(3-(4-ciclopropilo-1-metil-1H-indazol-3-ilo)propanoilo)decahidroquinolina-5- carboxílico (268):



20 Síntesis del compuesto (268): el compuesto (268) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (88) (Esquema 47). LC-MS: (M-H)⁺ = 410.2.

Actividad Biológica

Ensayo de inhibición de HSD11β1 *in vitro*:

25 Las células de CHO se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 con contenido de 5% de suero fetal bovino (v/v) y 2 mM de glutamina. Las células se cultivaron a 37°C con 5% de CO₂. Para el vector de expresión de expresión transitoria de HSD11β1 humano de longitud total (*OriGene Technologies*), las células se plantaron a una densidad de 2 x 10⁵ células/pocillo en una placa de 6 pocillos. La transfección se hizo usando reactivo Turbofectina 8 (*OriGene Technologies*), de acuerdo con el protocolo provisto con el reactivo. Después de 24 de la transfección, las células se tripsinizaron y se agruparon antes de que fueran plantadas de nuevo a una placa de 96 pocillos a una densidad de 40000 células/pocillo. 24 horas después de la replantación, las células se incubaron con 200 nM de cortisona + 500uM de NADPH (o junto con inhibidores de molécula pequeña) durante la noche. La actividad enzimática o la inhibición de la actividad enzimática fue medida calculando la conversión de cortisona a cortisol por el método LC/MS-MS. El IC₅₀ en nM se calculó desde una escala de registro de 8 puntos de concentración frente a inhibición.

35

Los resultados de las pruebas biológicas se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)
1	*****	96	*	191	****
2	*	97	***	192	*****
3	***	98	*	193	****
4	****	99	*	194	*
5	*****	100	*	195	*****
6	**	101	*	196	*****
7	*	102	*	197	*
8	****	103	*	198	****
9	**	104	*	199	*****
10	****	105	*	200	*****
11	****	106	*	201	*****
12	*	107	*	202	*
13	*****	108	*	203	*
14	*	109	*	204	*****
15	****	110	*	205	*
16	***	111	*****	206	*****
17	*****	112	*****	207	*
18	*	113	*	208	****
19	*	114	*****	209	***

ES 2 630 309 T3

Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)
20	*****	115	*	210	****
21	*	116	*	211	*****
22	*	117	*****	212	*
23	*	118	*****	213	*
24	*	119	*****	214	*****
25	*	120	*****	215	*****
26	*	121	*****	216	*****
27	*****	122	*****	217	****
28	****	123	*****	218	*****
29	*	124	****	219	*
30	*	125	*****	220	*****
31	*	126	*	221	*****
32	*	127	*	222	****
33	*	128	*	223	****
34	*	129	*	224	*****
35	*****	130	*	225	*****
36	*	131	*	226	*
37	*	132	***	227	*
38	***	133	*	228	*
39	*	134	*	229	****

ES 2 630 309 T3

Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)
40	*	135	*	230	***
41	****	136	*	231	***
42	*	137	****	232	***
43	*	138	***	233	*
44	*****	139	****	234	*
45	*	140	*****	235	*****
46	*	141	*	236	****
47	*****	142	*****	237	***
48	*	143	*****	238	*
49	*	144	*	239	*
50	*	145	*****	240	*
51	*	146	*	241	*
52	*	147	*	242	*
53	*****	148	*	243	*****
54	*	149	*	244	*
55	*****	150	****	245	*****
56	***	151	****	246	*
57	*	152	*	247	*
58	*	153	***	248	*****
59	***	154	*	249	**

ES 2 630 309 T3

Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)
60	*****	155	*	250	*****
61	*	156	*****	251	*****
62	*	157	*****	252	*
63	*	158	*	253	*****
64	***	159	*****	254	*
65	*	160	*	255	*****
66	*****	161	*****	256	*
67	*	162	*	257	****
68	*	163	*	258	*
69	*	164	****	259	***
70	*	165	*	260	*
71	***	166	*	261	**
72	*****	167	*****	262	*
73	*	168	*	263	*****
74	*	169	*	264	*
75	*****	170	*	265	*
76	*	171	*	266	*
77	*	172	*	267	*
78	*****	173	*****	268	*
79	*	174	*		

ES 2 630 309 T3

Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)	Comp. No	11 β HSD1 (IC50)
80	*	175	*		
81	*****	176	***		
82	*	177	***		
83	*	178	*		
84	*****	179	*		
85	*	180	*		
86	*****	181	*		
87	*****	182	*		
88	*	183	*		
89	***	184	*		
90	****	185	***		
91	*	186	*****		
92	****	187	*		
93	*****	188	*****		
94	***	189	*		
95	*****	190	*****		

***** = <100nM

**** = 100nM< y <150 nM

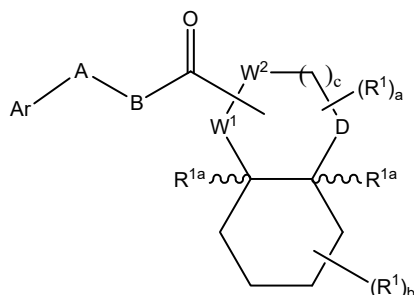
*** = 150nM< y <200 nM

** = 200nM< y <250 nM

* = 250nM<

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

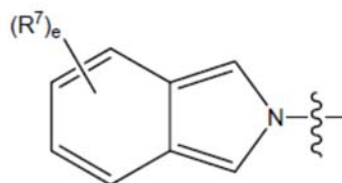
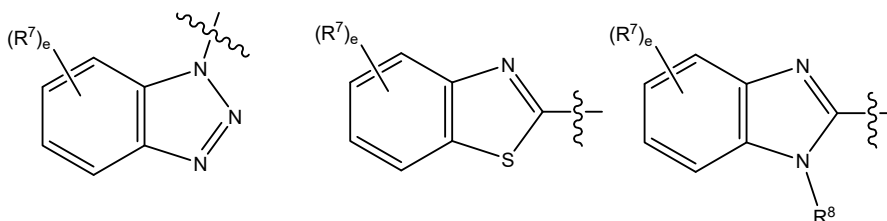
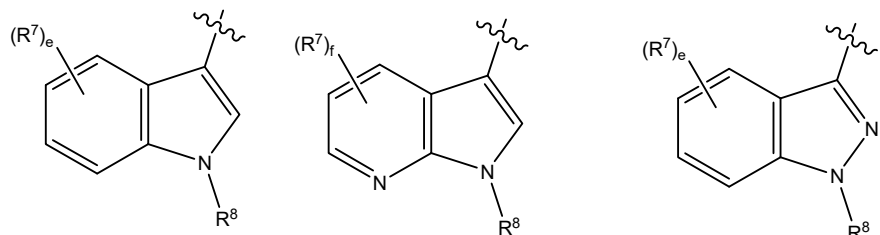


Fórmula (I)

en la que:

cada R^1 y R^{1a} se selecciona de forma independiente a partir del grupo formado por H, metilo, $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, OH, CO_2H , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, fenilo, CH_2OH , CN y OCH_3 .

o cualesquiera de dos R^1 en átomos de carbono adyacentes pueden unirse para formar un radical cíclico, o cualesquiera de dos R^1 del mismo carbono pueden formar, cuando se unen, un grupo de fórmula $=\text{O}$ Ar es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroarilo opcionalmente sustituido, seleccionado a partir del grupo formado por:



en el que cada R^7 se selecciona de forma independiente a partir del grupo formado por H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ haloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ arilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroarilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquiloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alqueniloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquiniloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalquiloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heterocicloalquiloxi

opcionalmente sustituido, C₂-C₁₂ heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, C₆-C₁₈ariloxi opcionalmente sustituido, C₁-C₁₈ heteroariloxi opcionalmente sustituido, C₁-C₁₂alquilamino opcionalmente sustituido, SR⁹, SO₃H, SO₂NR^{9R10}, SO₂R⁹, SONR^{9R10}, SOR⁹, COR⁹, COOH, COOR⁹, CONR^{9R10}, NR⁹COR¹⁰, NR⁹COOR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, NR⁹CONR^{9R10}, NR^{9R10} y acilo;

5 en el que R⁸ se selecciona a partir del grupo formado por H, C₁-C₁₂alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₂alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₂alquinilo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₂heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₂cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₂heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆-C₁₈arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₁₈heteroarilo opcionalmente sustituido, SO₃H, SO₂NR^{9R10}, SO₂R⁹, SONR^{9R10}, SOR⁹, COR⁹, COOH, COOR⁹ y CONR^{9R10};

10 en el que cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona de forma independiente a partir del grupo formado por H, C₁-C₁₂alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₀heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₁₂haloalquilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₂cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆-C₁₈arilo opcionalmente sustituido y C₁-C₁₈heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 e es un número entero seleccionado a partir del grupo formado por 0, 1, 2, 3 y 4;

20 f es un número entero seleccionado a partir del grupo formado por 0, 1, 2 y 3;

A es -CR^aR^b-;

B es un grupo de fórmula -(CR^cR^d)_n-;

25 en el que cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona de forma independiente a partir del grupo formado por H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₀heteroalquilo, C₁-C₁₂haloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₆-C₁₈arilo, C₁-C₁₈heteroarilo; SR², SO₃H, SO₂NR^{2R3}, SO₂R², SONR^{2R3}, SOR², COR², COOH, COOR², CONR^{2R3}, NR²COR³, NR²COOR³, NR²SO₂R³, NR²CONR^{2R2}, NR^{2R3} y acilo,

30 en el que cada R² y R³ se selecciona de forma independiente a partir del grupo formado por H, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₀heteroalquilo, C₁-C₁₂haloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₆-C₁₈arilo y C₁-C₁₈heteroarilo; W¹ y W² se seleccionan de modo que uno es N y el otro es (CR¹²), el enlace del carbono carbonílico se forma con cualquiera de W¹ o W² que sea N, D es O o (CR¹²),

35 n es un número entero seleccionado a partir del grupo formado por 0, 1 y 2;

a es un número entero seleccionado a partir del grupo formado por 0, 1 y 2, 3;

b es un número entero seleccionado a partir del grupo formado por 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

c es 1;

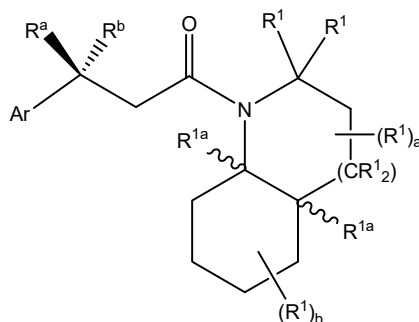
o una sal del mismo, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

40 2.Compuesto según la reivindicación 1, en el que D es (CR¹²).

3.Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que B es CH₂.

4.Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^a y R^b son distintos.

45 5.Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



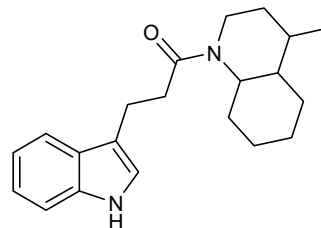
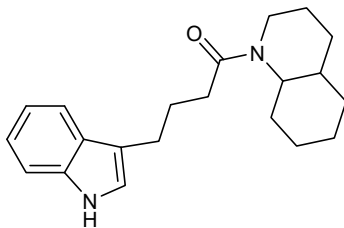
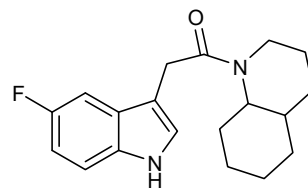
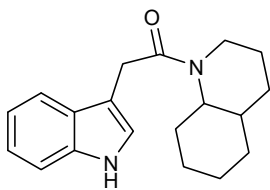
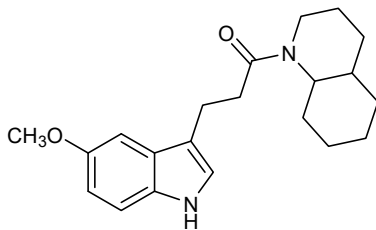
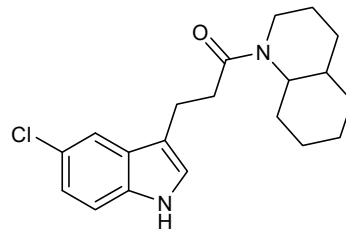
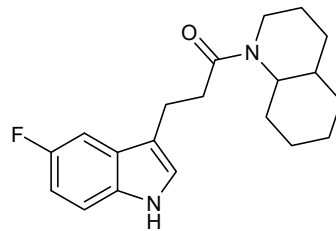
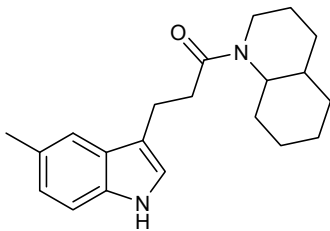
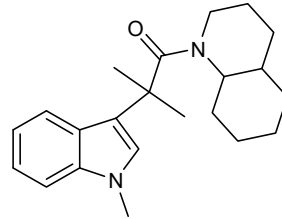
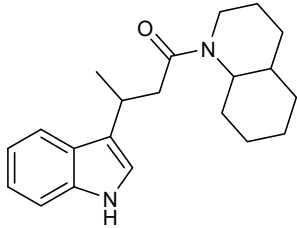
50 en la que Ar, R^a, R^b, R¹, R^{1a}, a y b son como se ha definido en la reivindicación 1.

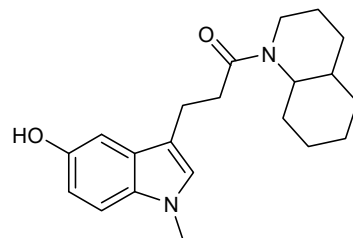
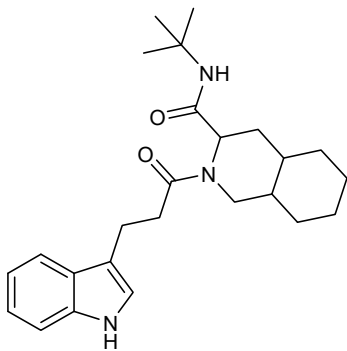
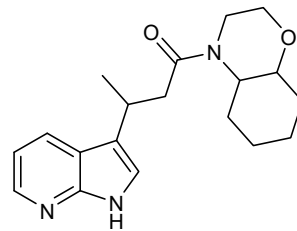
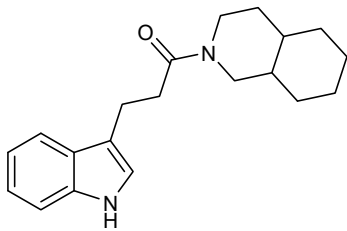
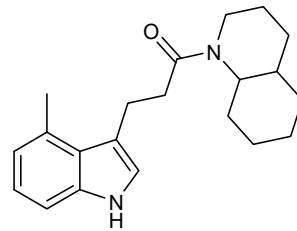
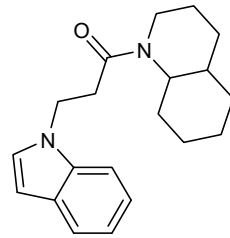
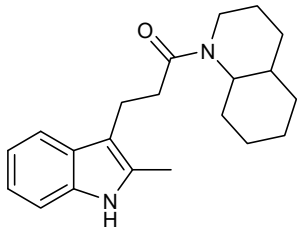
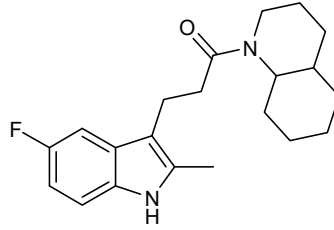
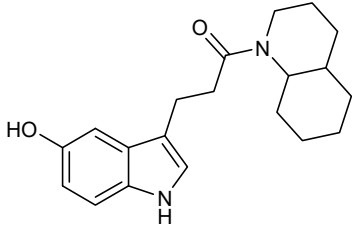
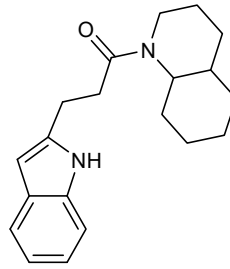
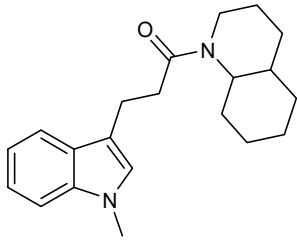
6.Compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de R^a y R^b es H y el otro es alquilo opcionalmente sustituido.

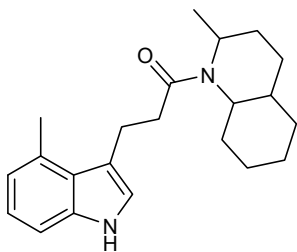
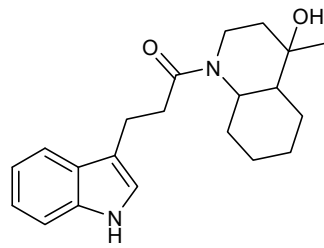
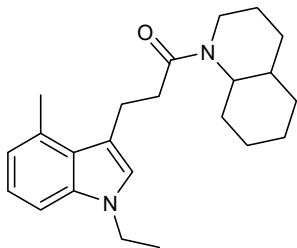
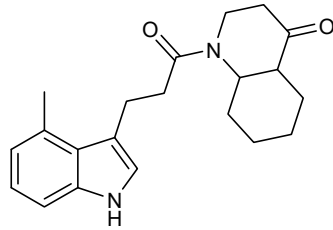
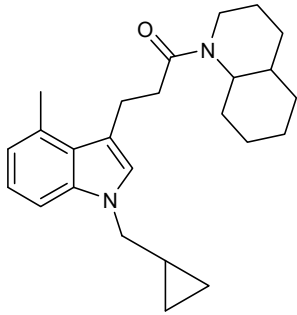
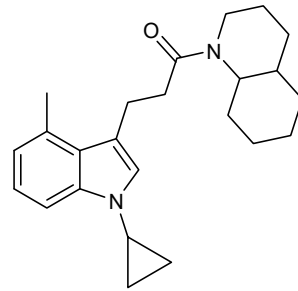
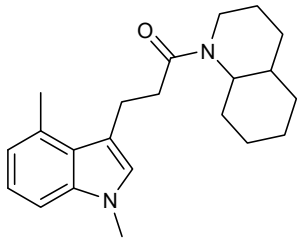
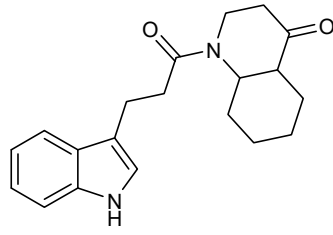
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el sustituyente R⁷ se localiza en la posición 4 o 5 del anillo de seis miembros.

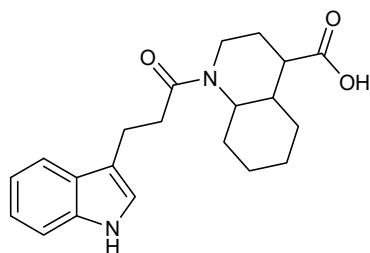
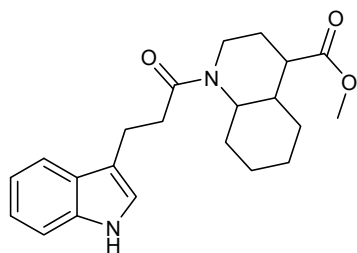
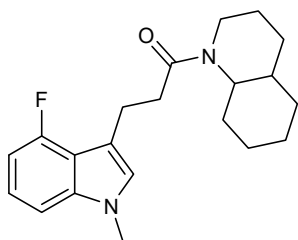
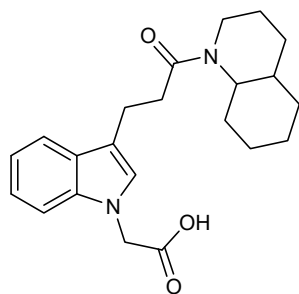
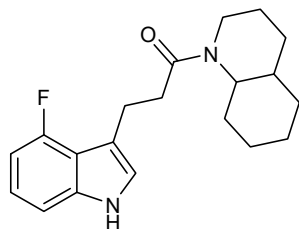
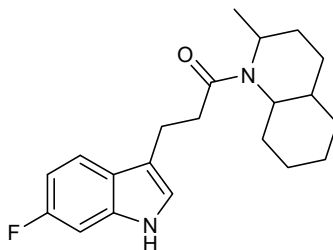
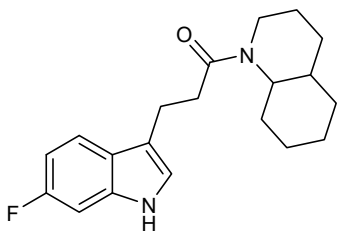
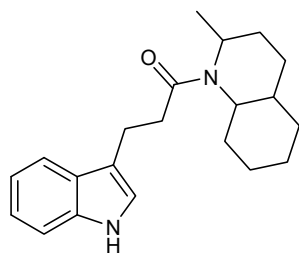
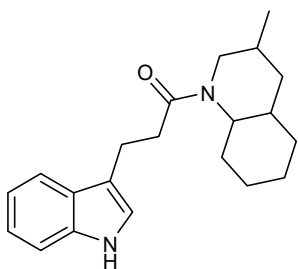
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ se selecciona a partir del grupo formado por CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃ y OCF₃.

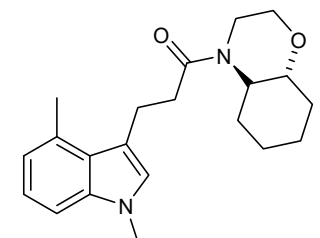
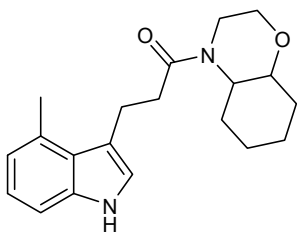
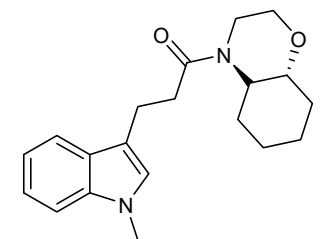
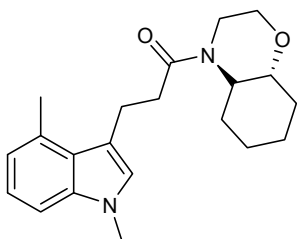
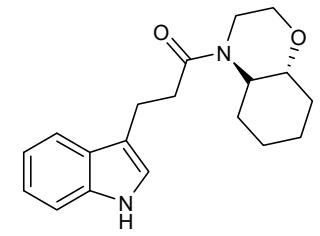
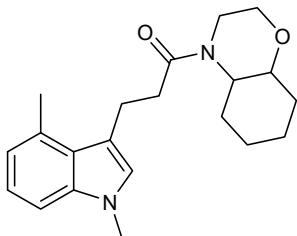
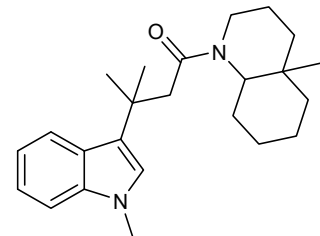
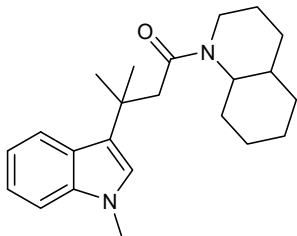
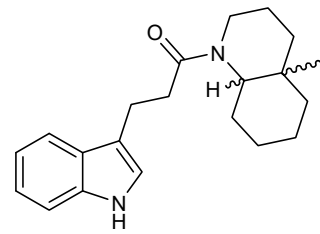
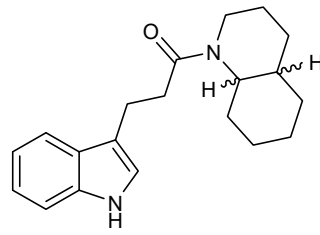
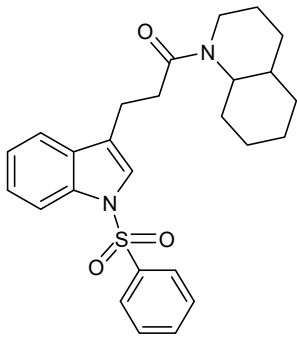
9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo formado por:

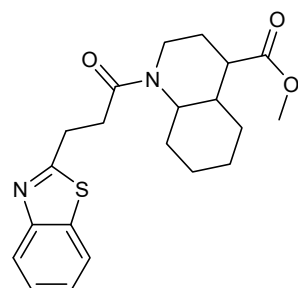
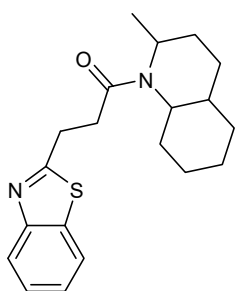
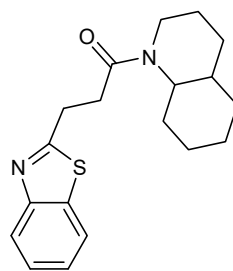
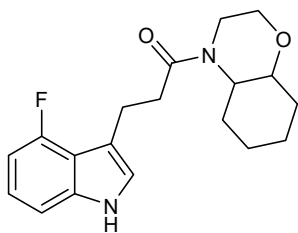
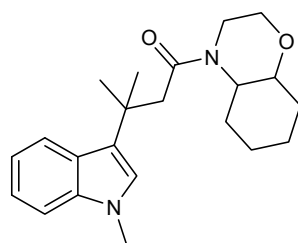
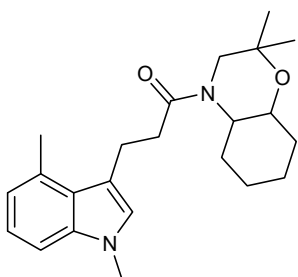
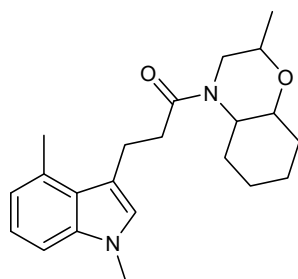
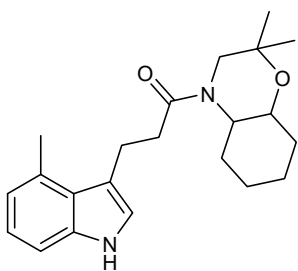
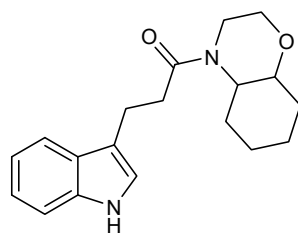
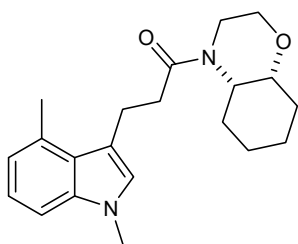


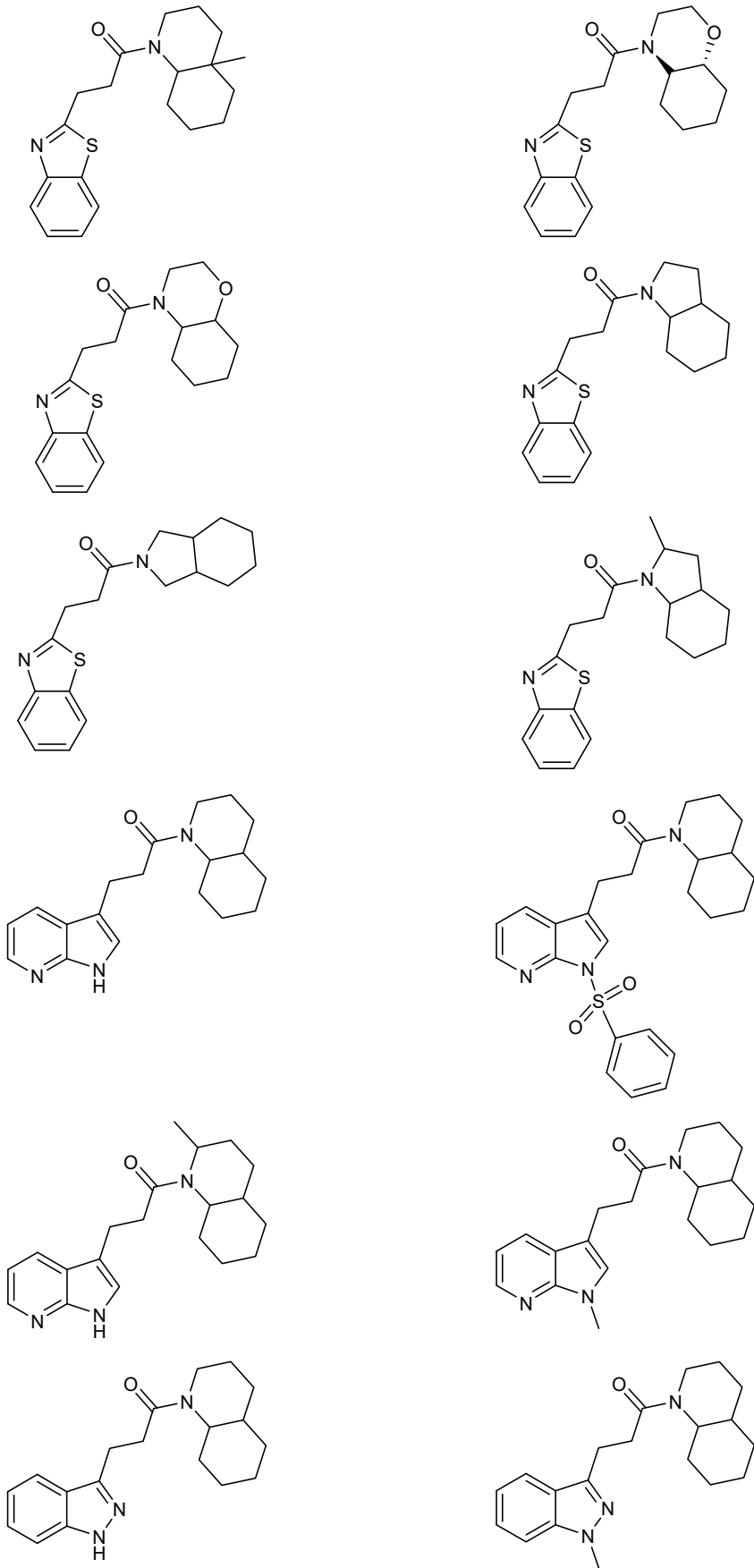


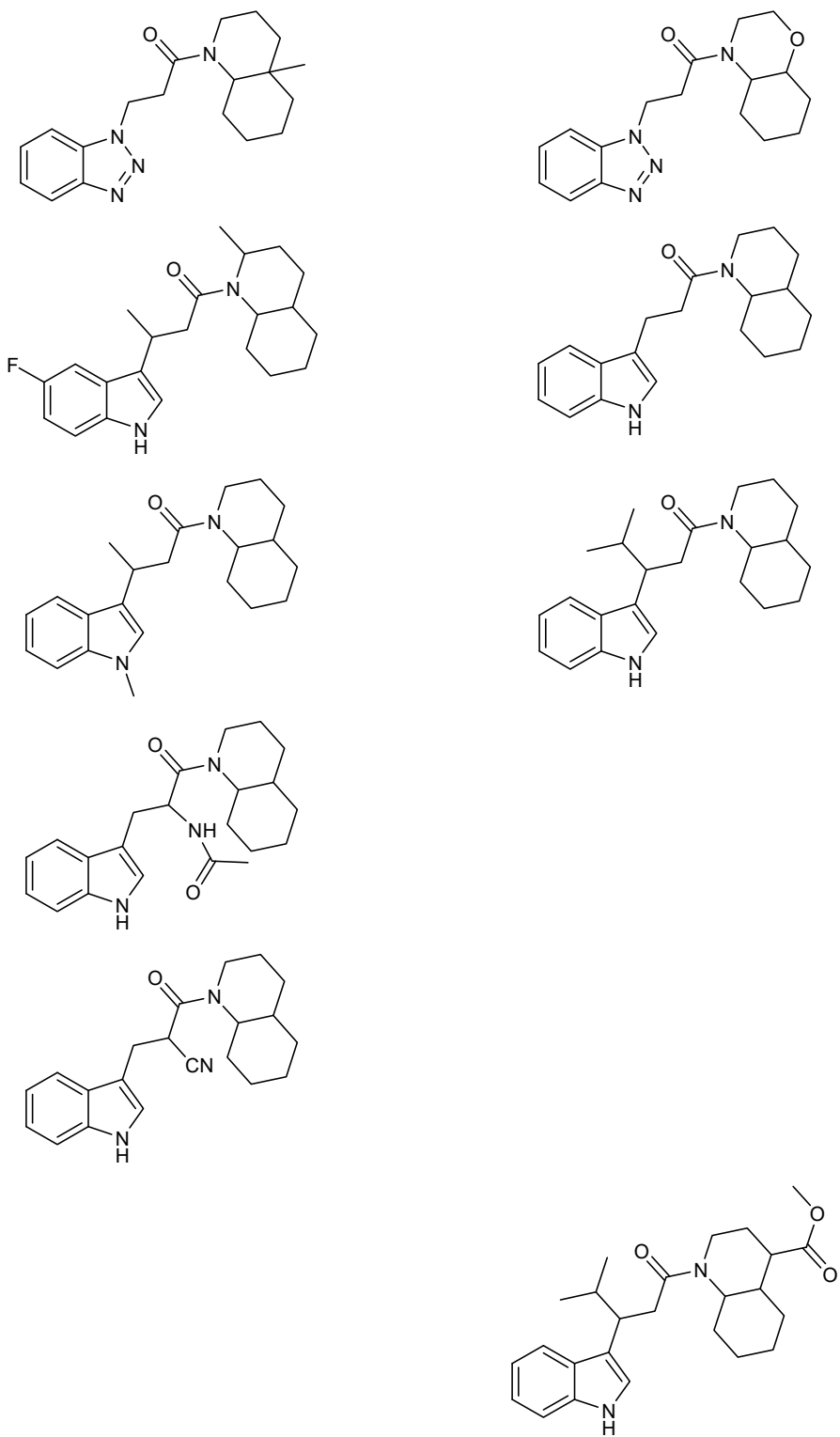


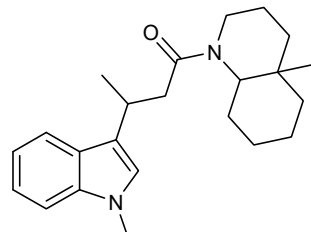
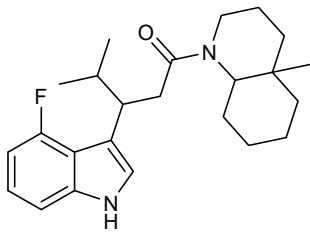
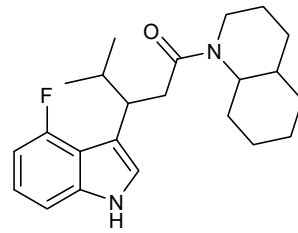
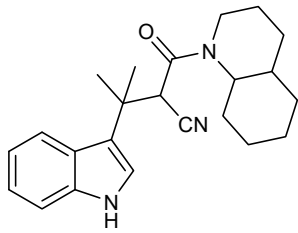
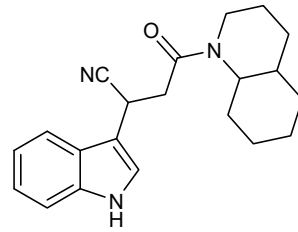
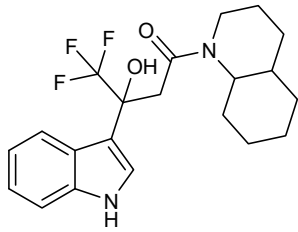
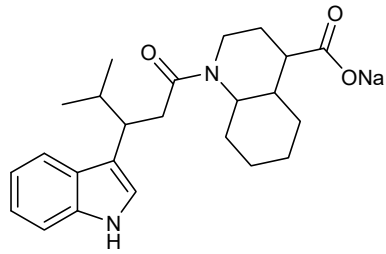
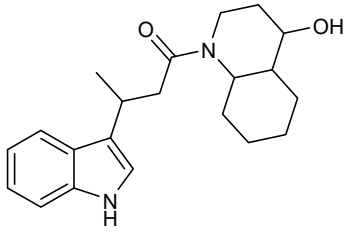
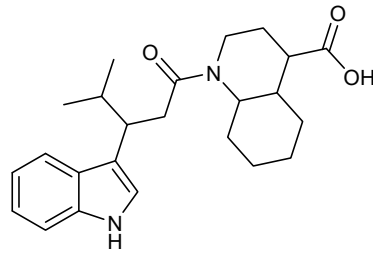
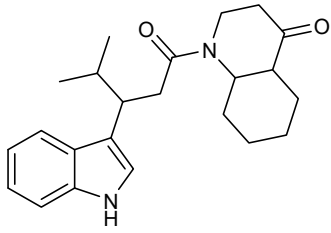
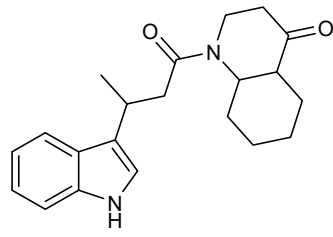
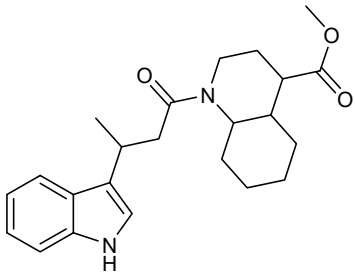


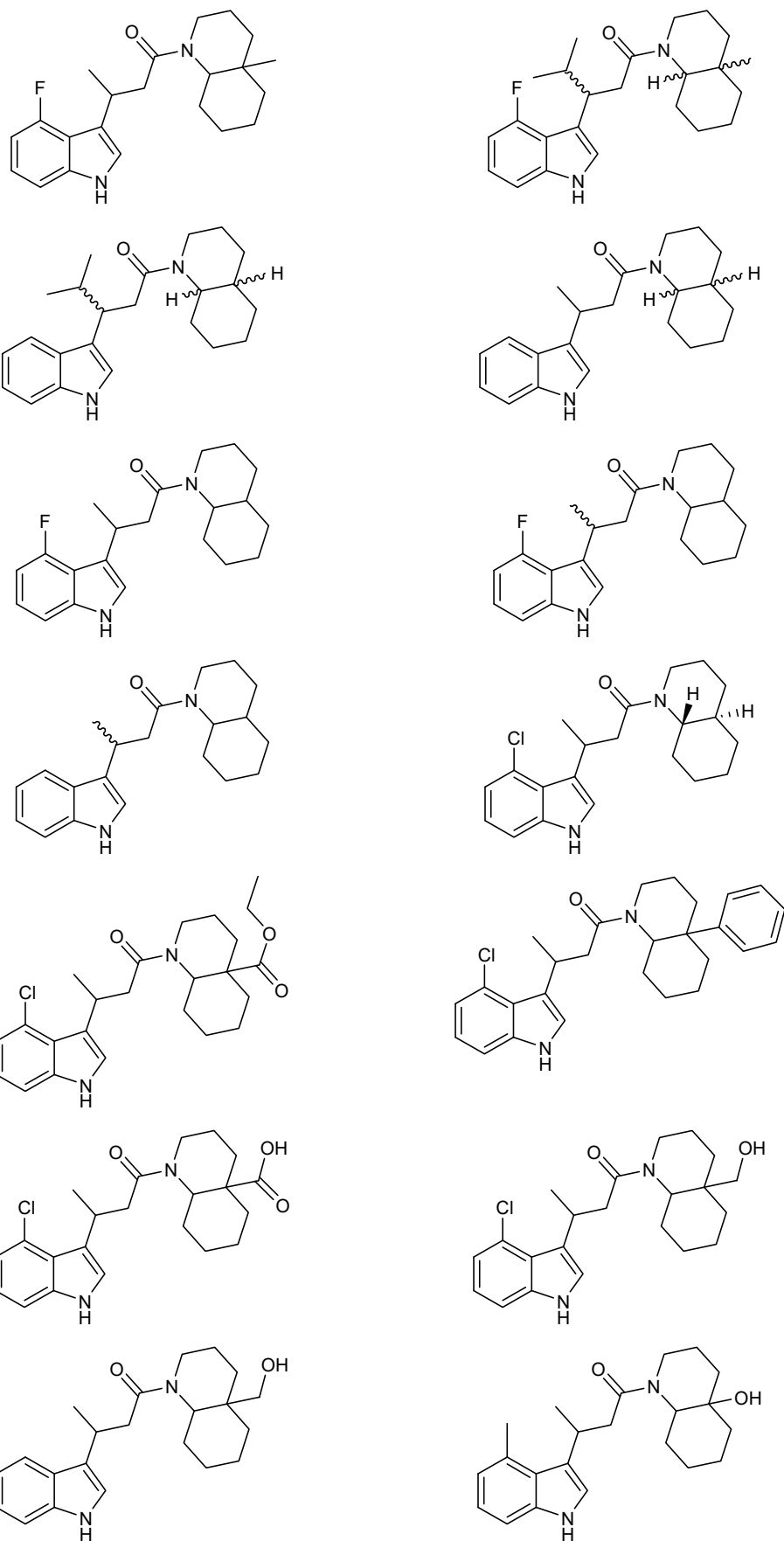


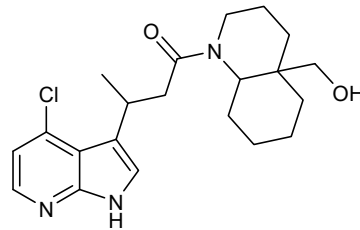
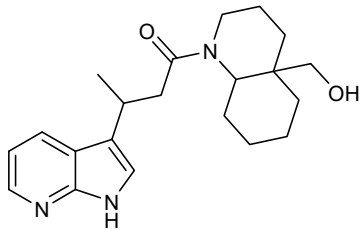
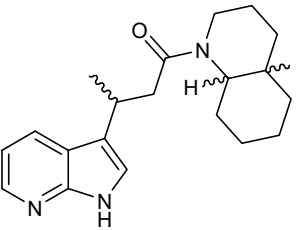
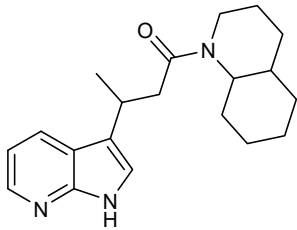
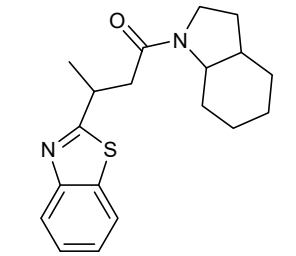
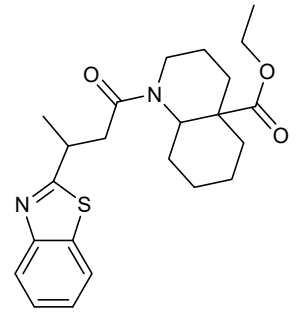
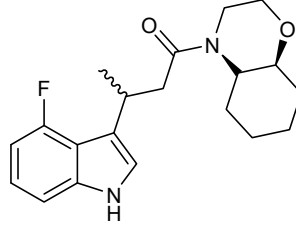
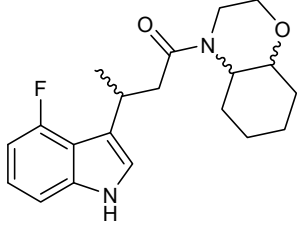
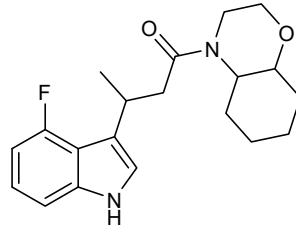
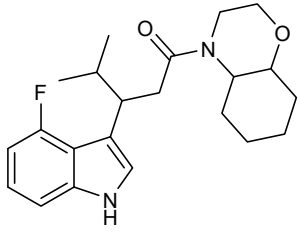
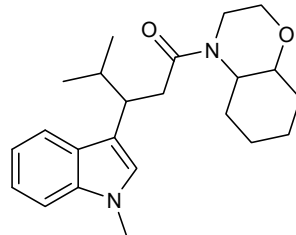
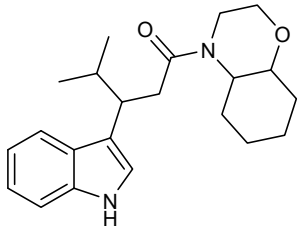


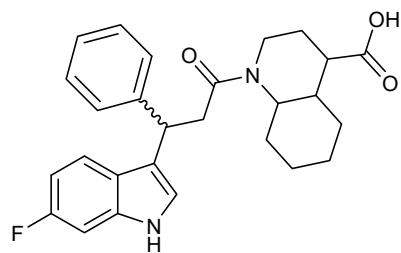
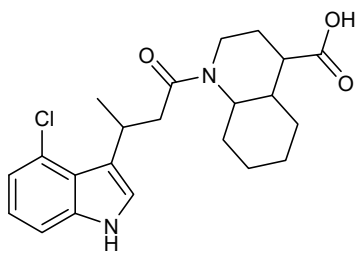
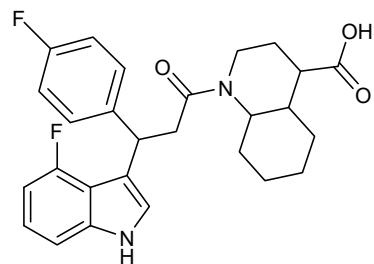
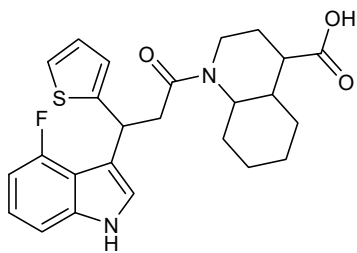
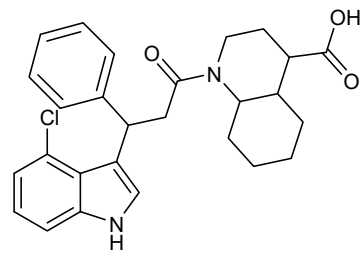
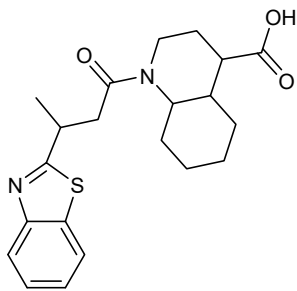
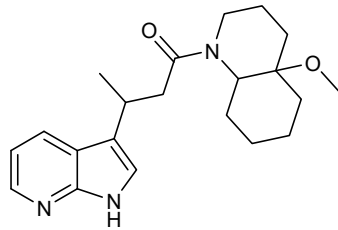
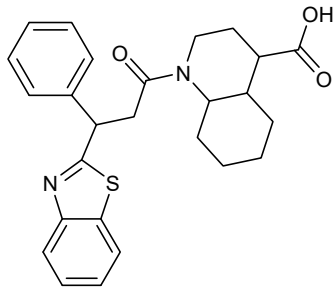
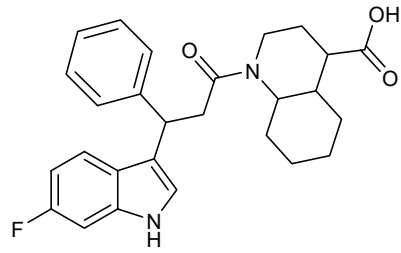
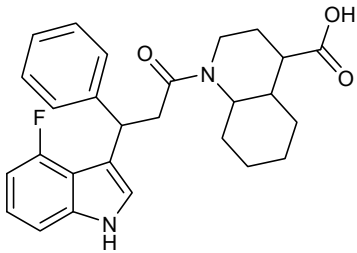
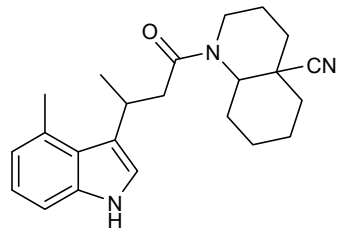
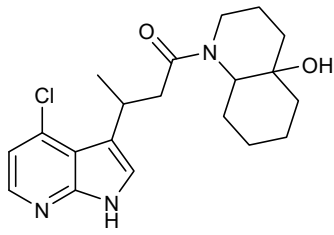


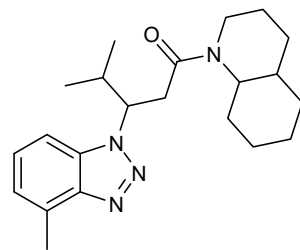
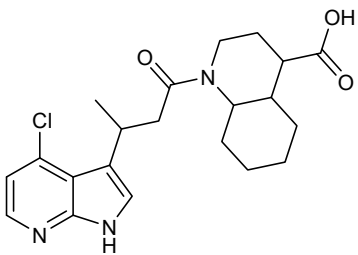
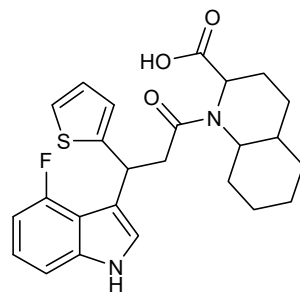
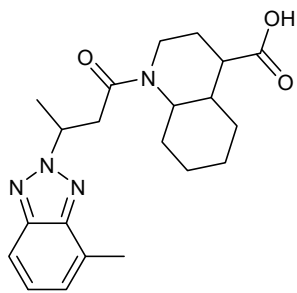
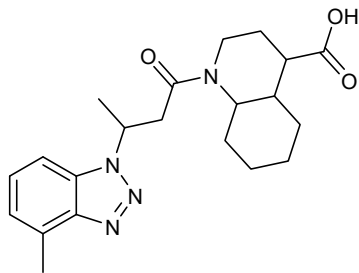
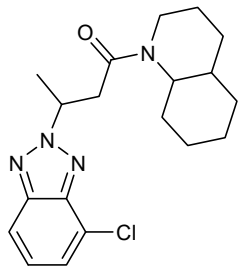
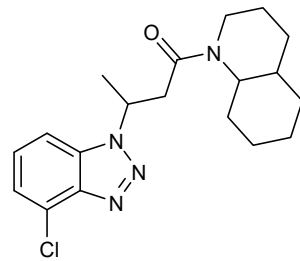
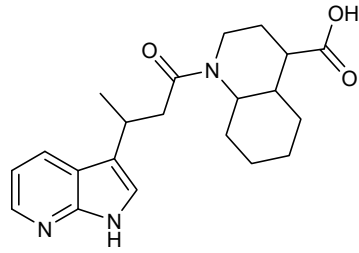
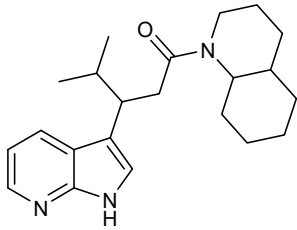
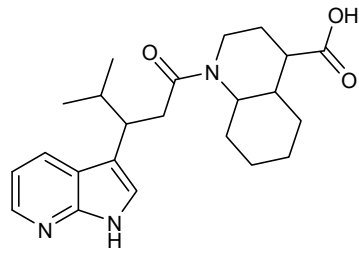
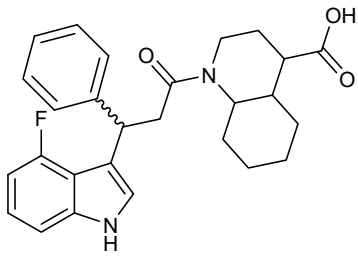


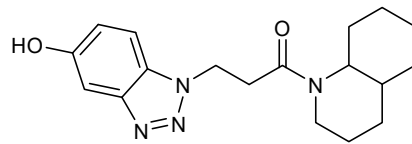
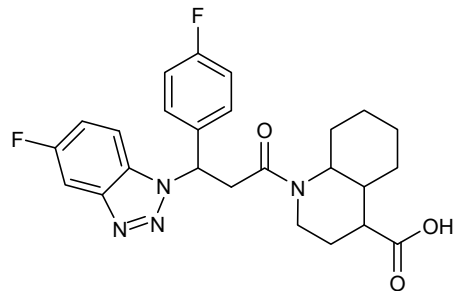
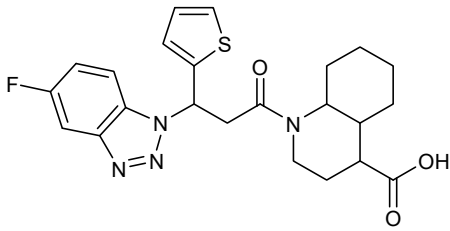
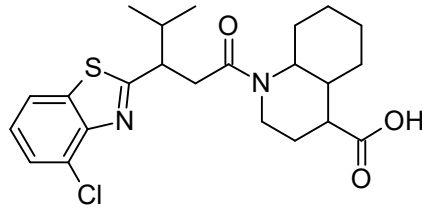
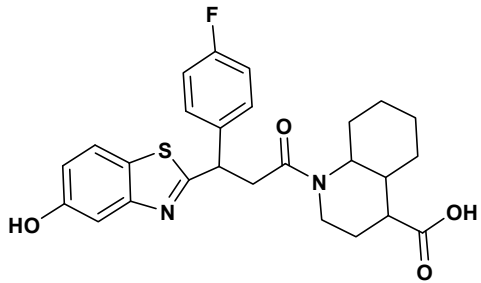
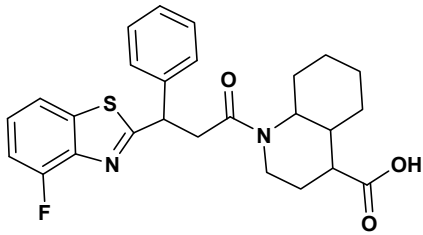
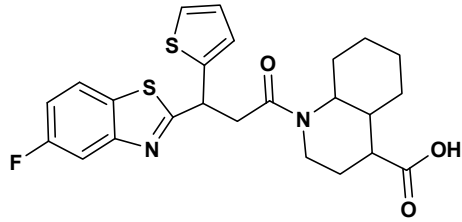
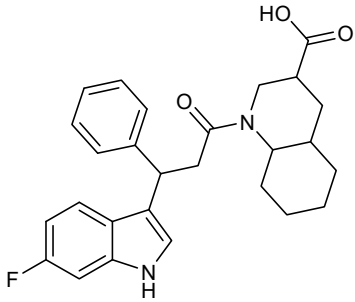
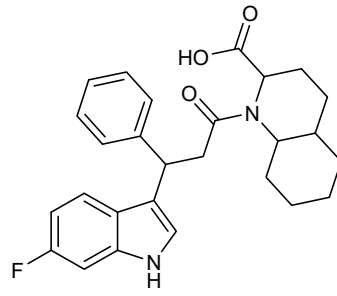
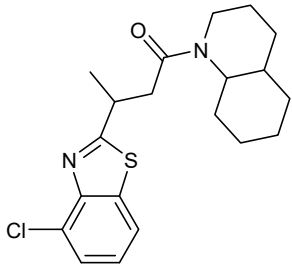


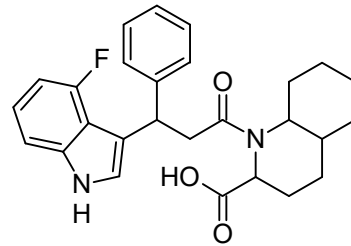
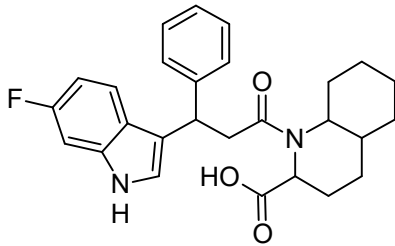
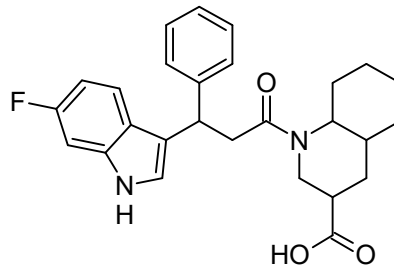
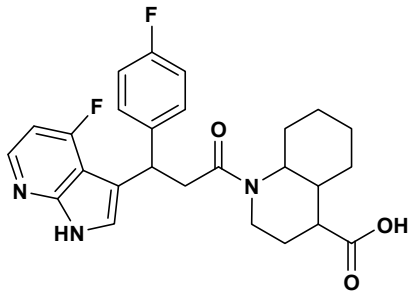
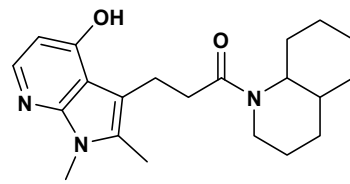
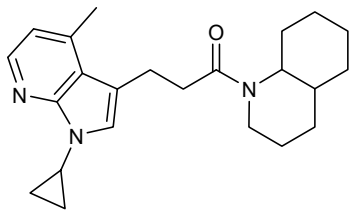
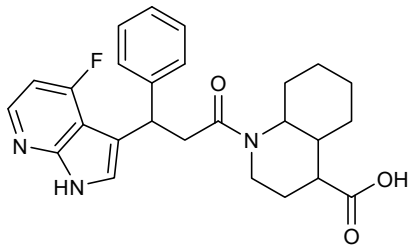
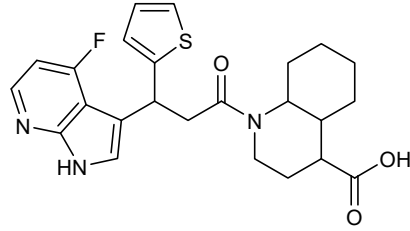
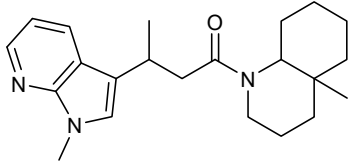
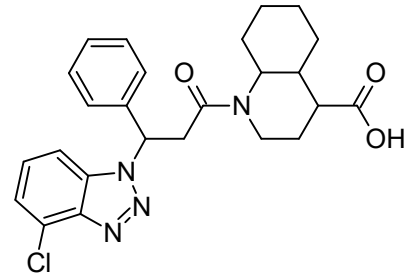
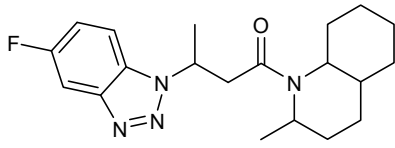


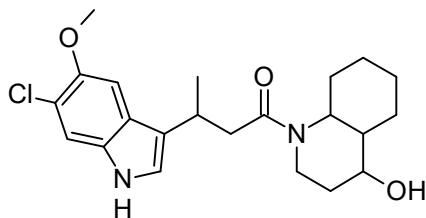
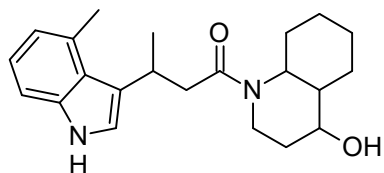
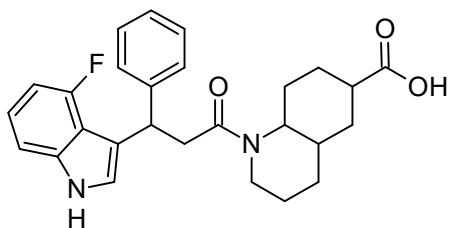
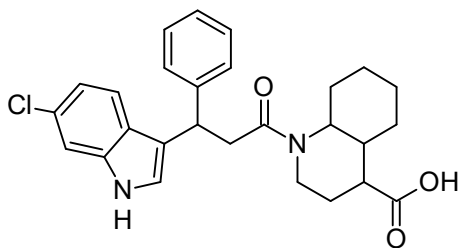
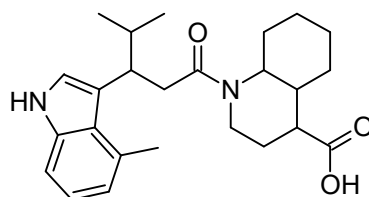
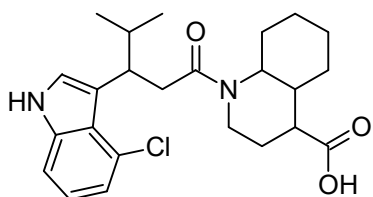
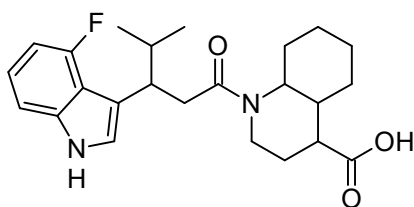
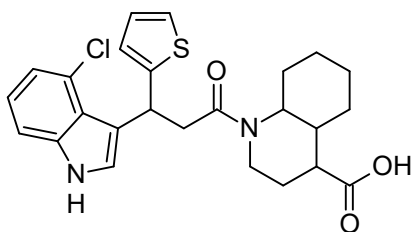
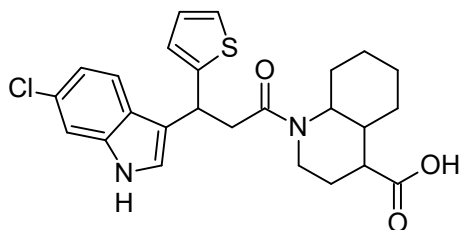
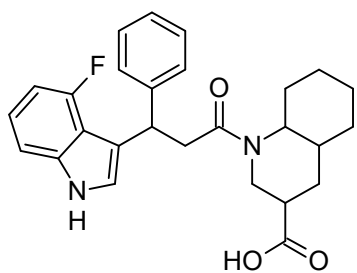
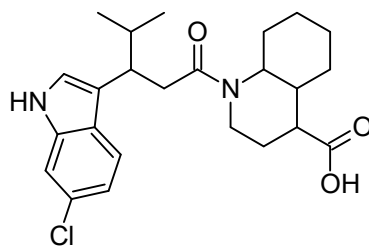
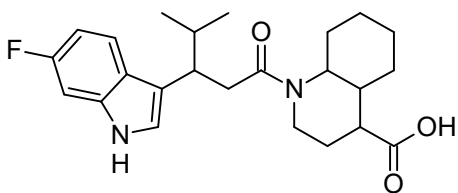


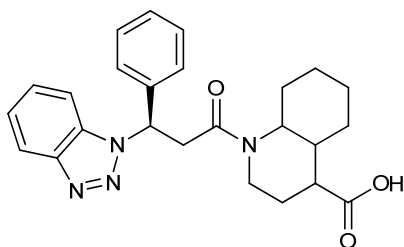
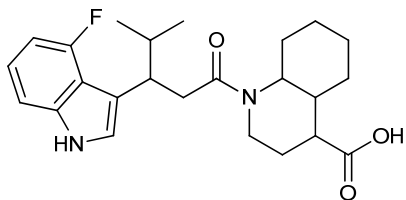
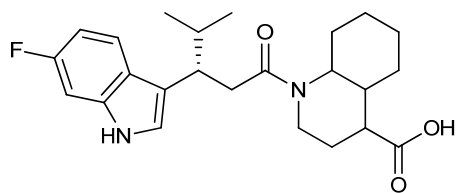
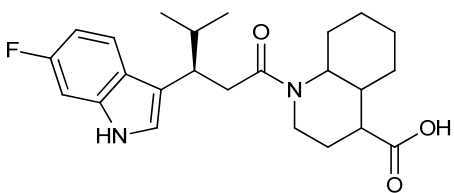
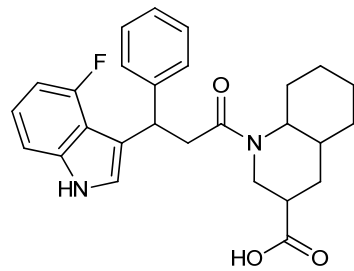
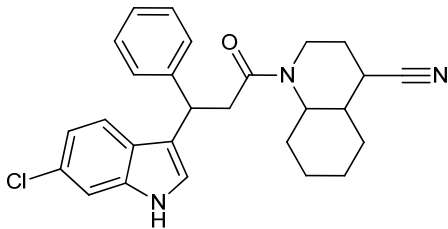
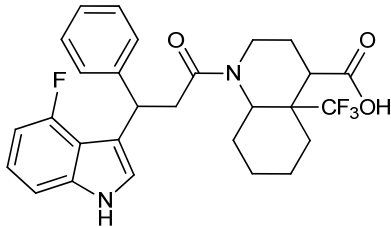
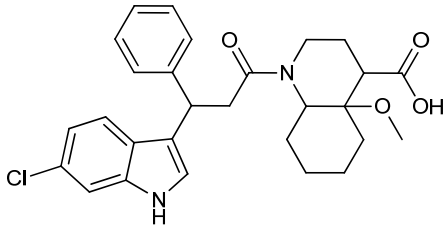
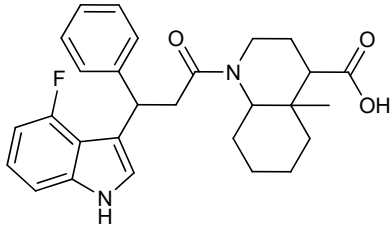
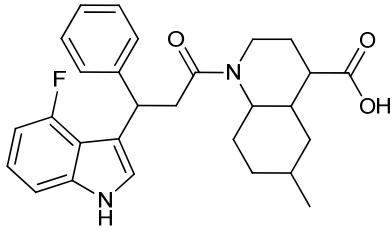
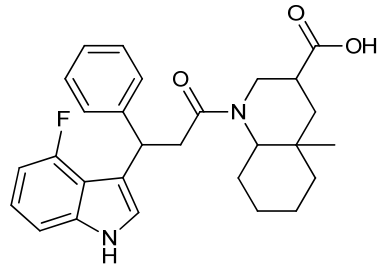
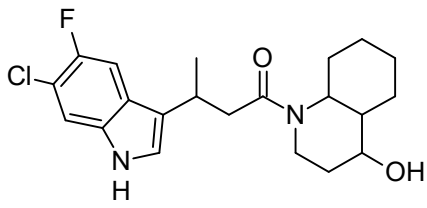


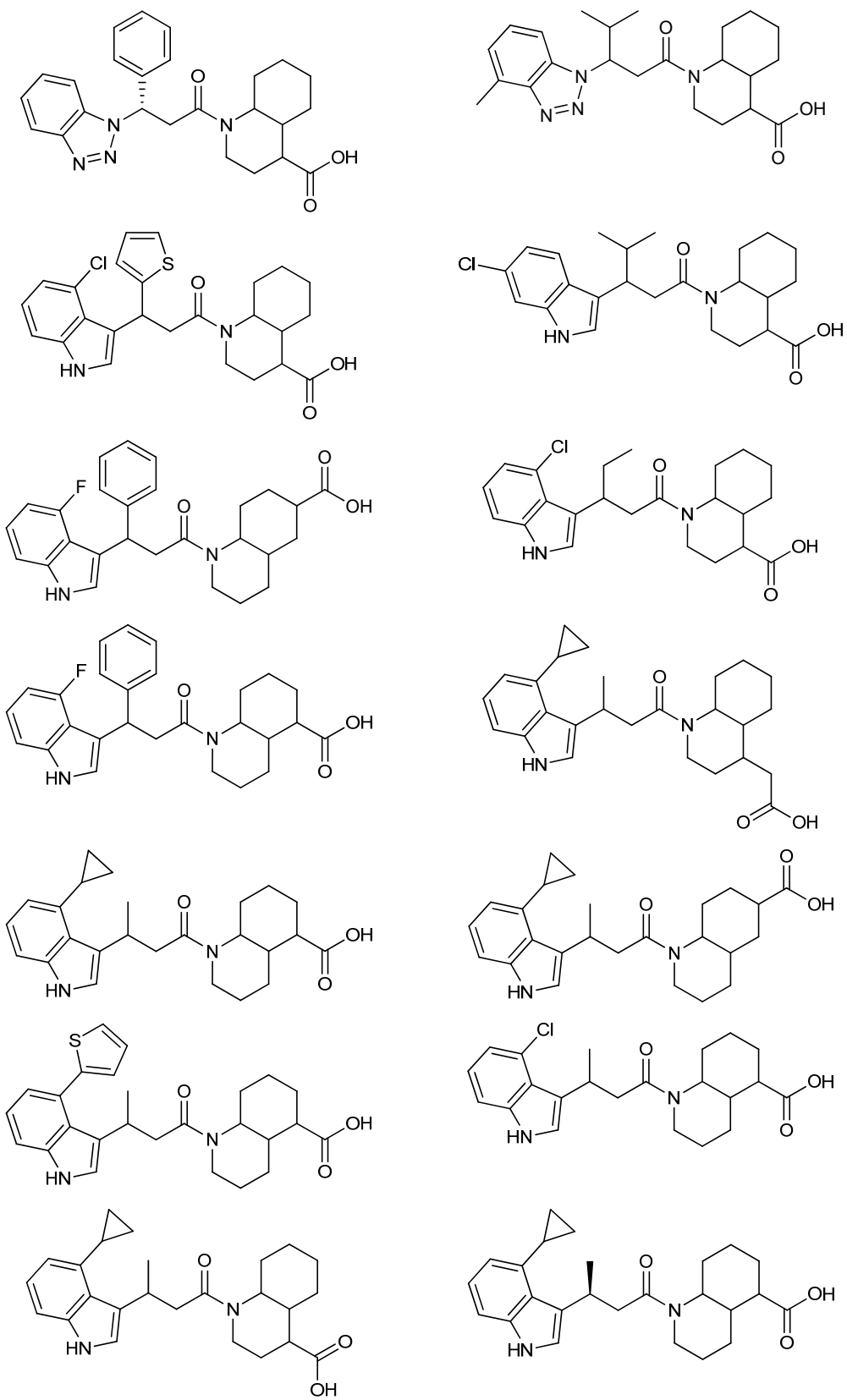


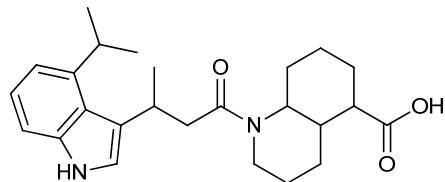
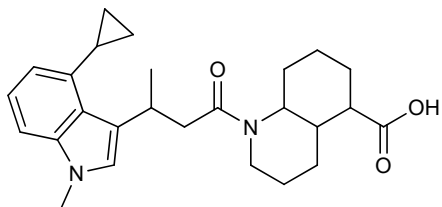
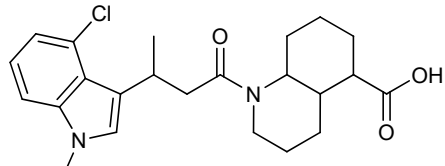
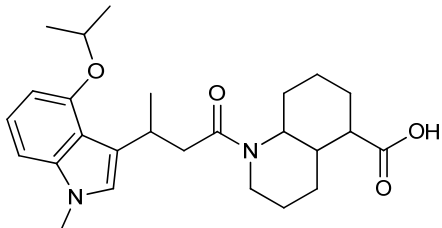
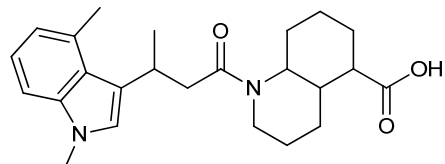
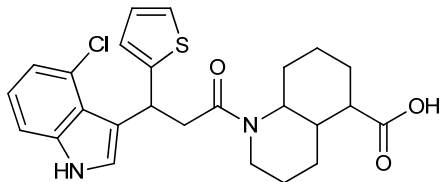
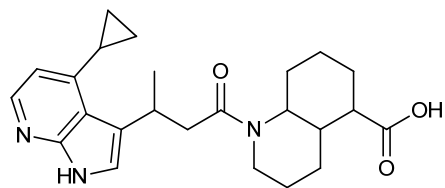
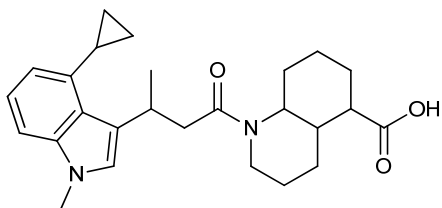
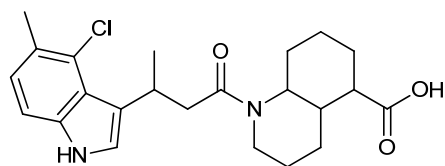
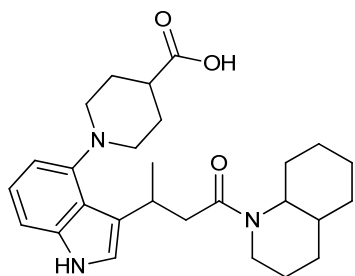
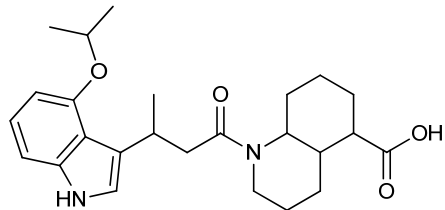
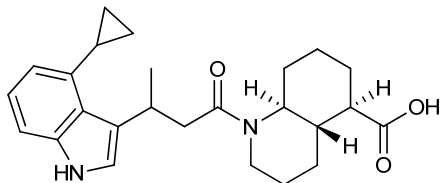
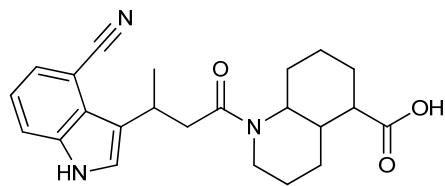
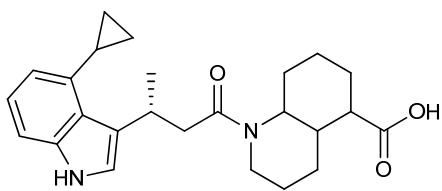


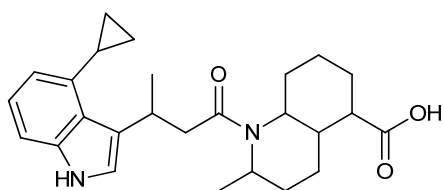
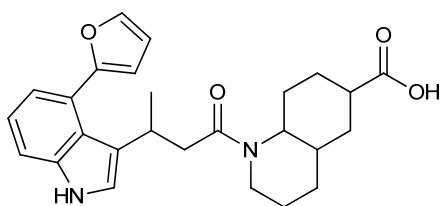
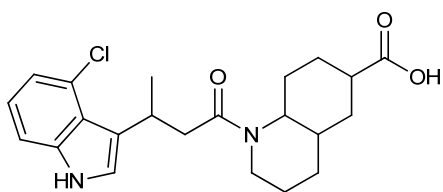
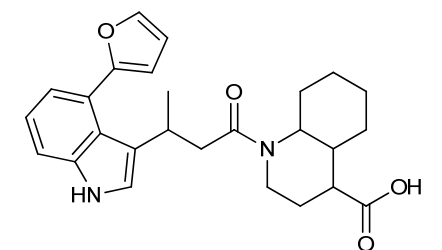
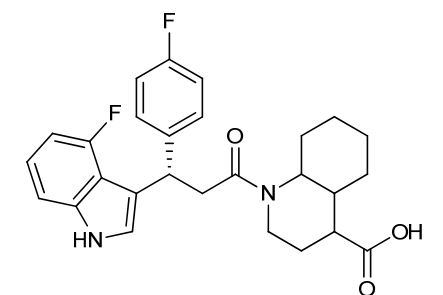
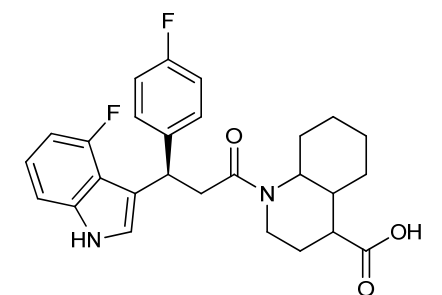
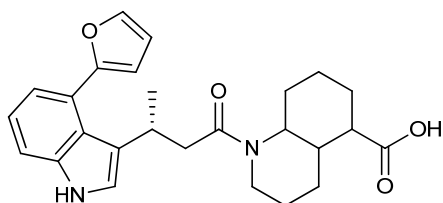
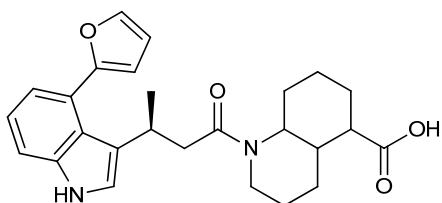
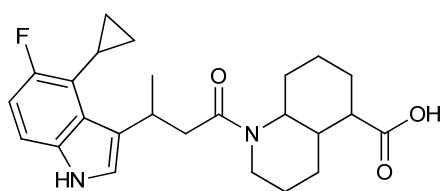
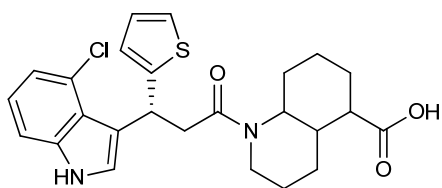
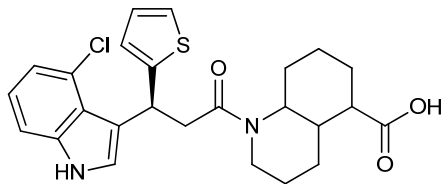
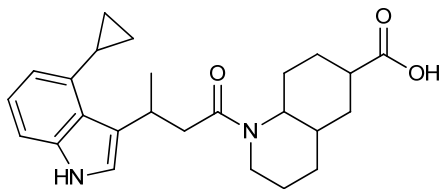
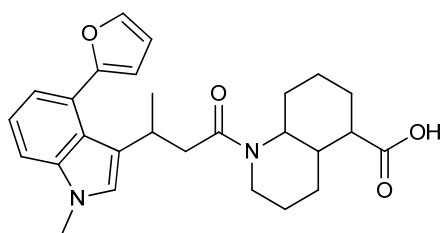
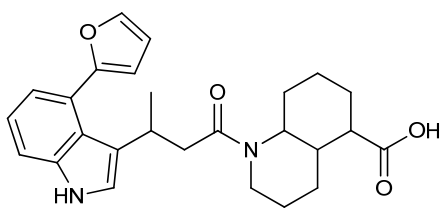


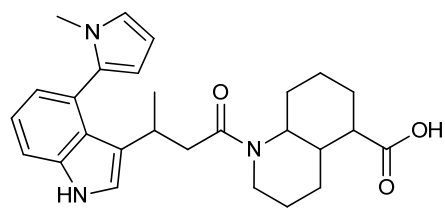
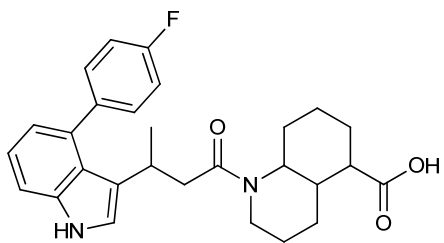
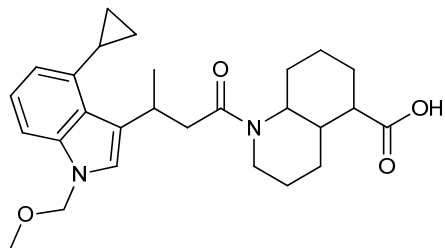
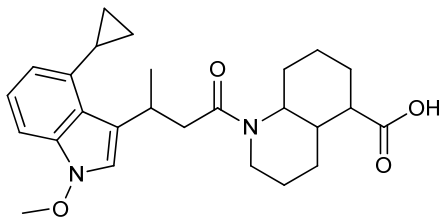
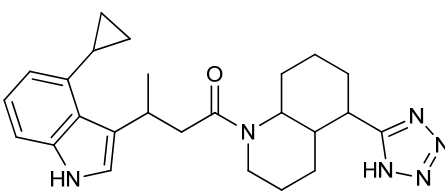
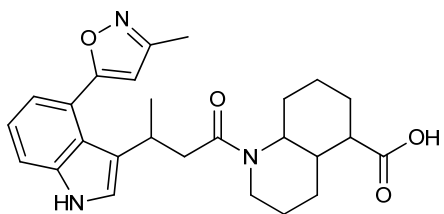
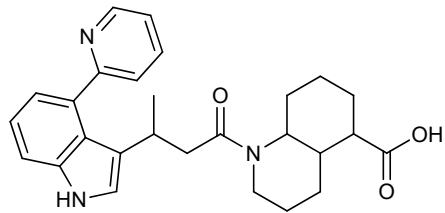
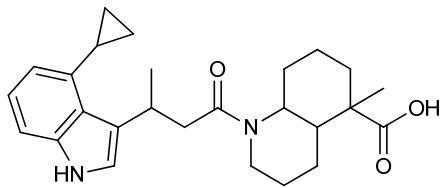
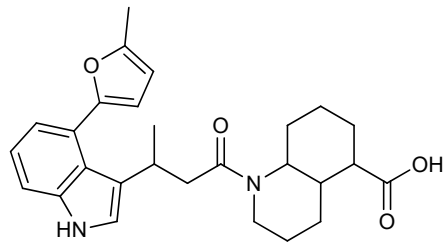
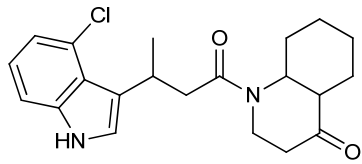
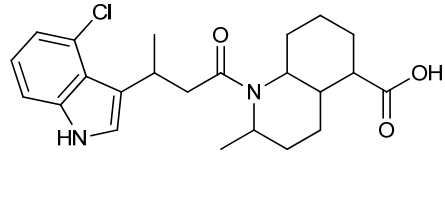
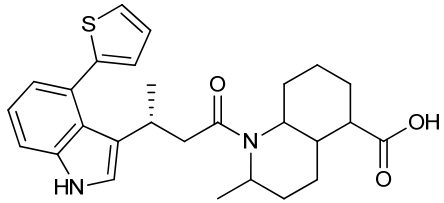
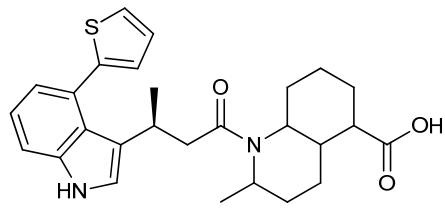
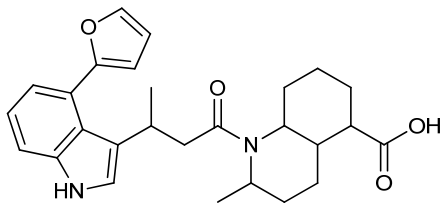


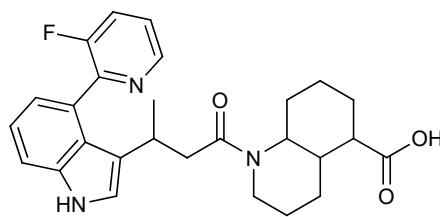
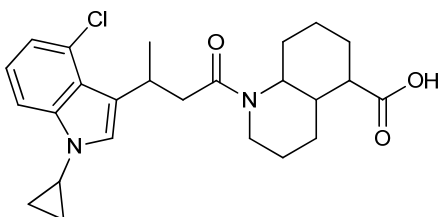
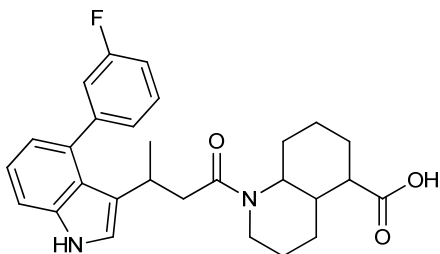
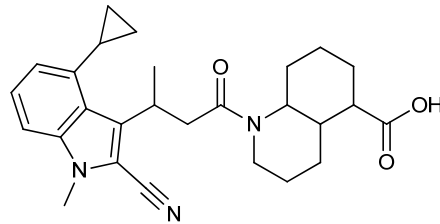
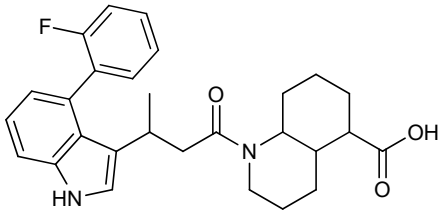
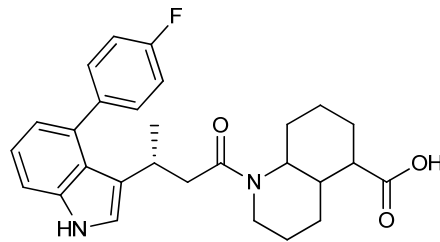
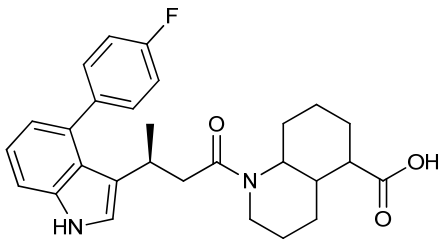
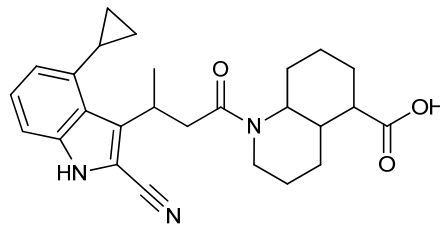
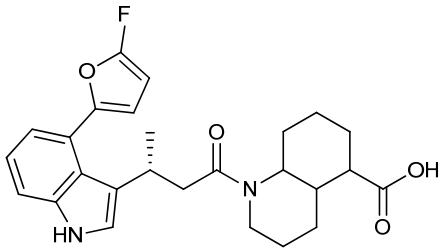
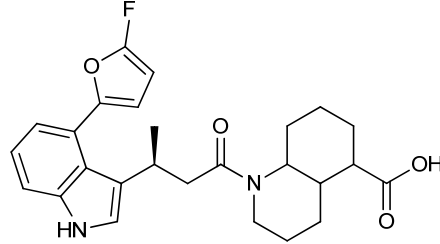
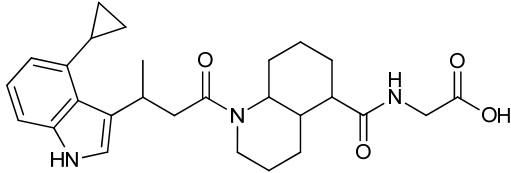
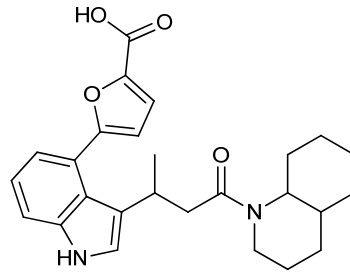
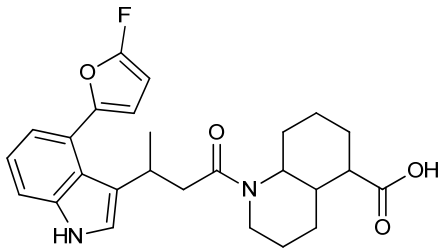


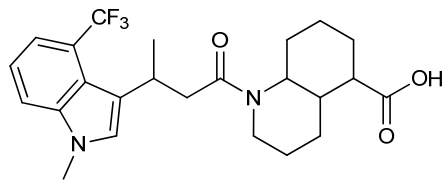
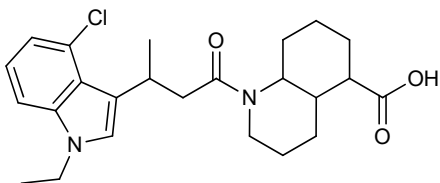
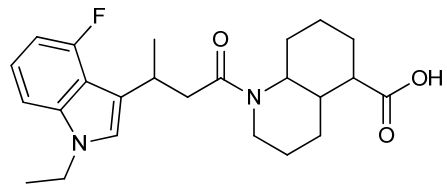
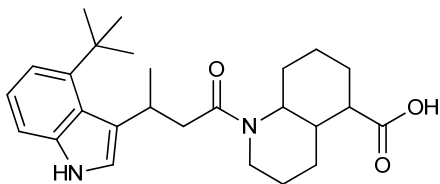
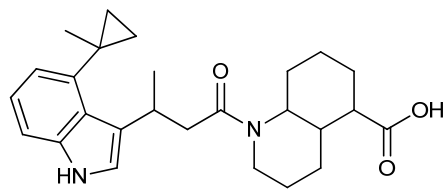
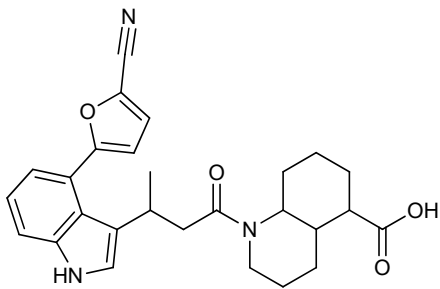
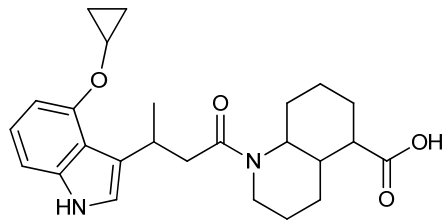
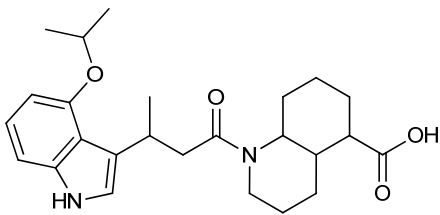
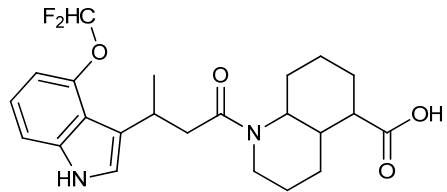
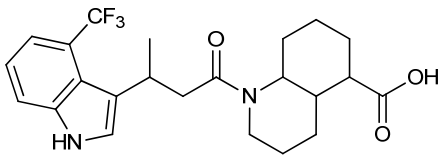
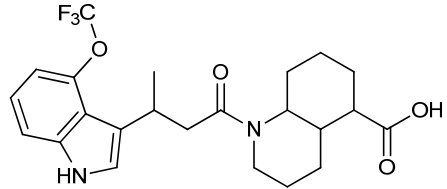
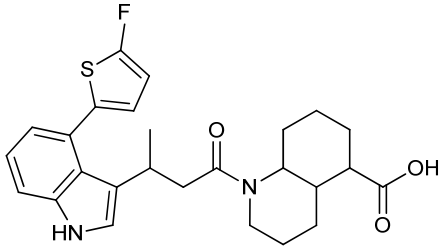
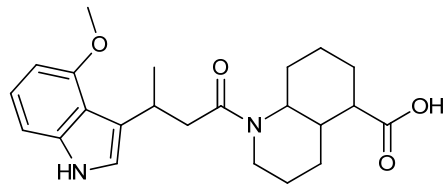
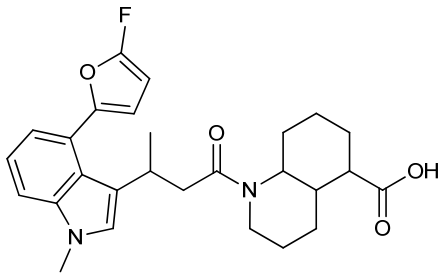


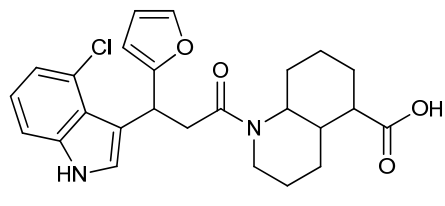
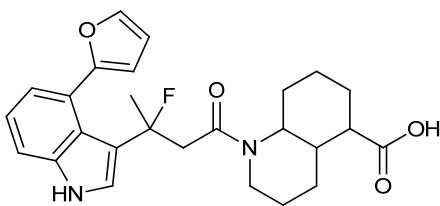
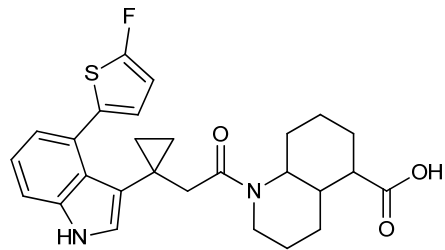
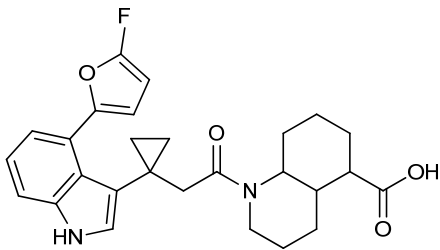
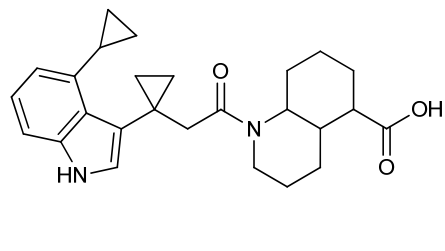
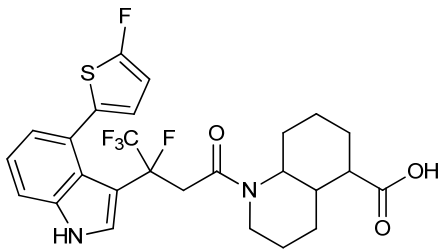
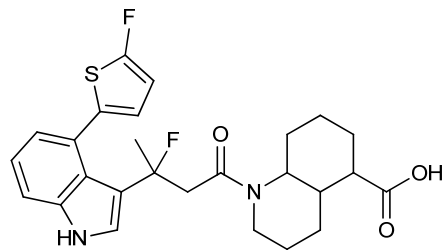
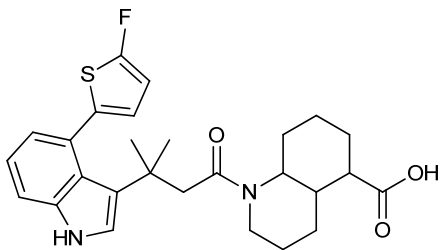
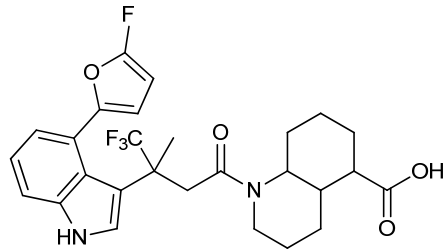
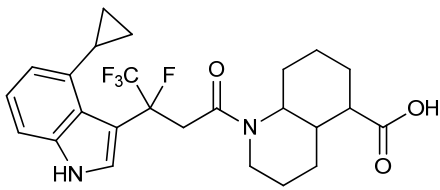
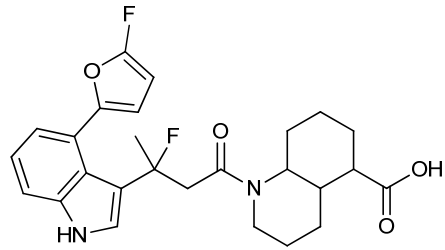
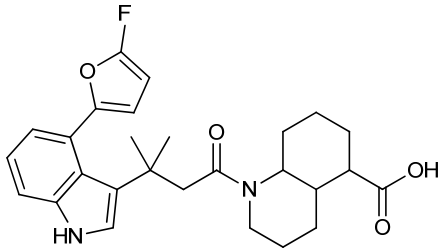
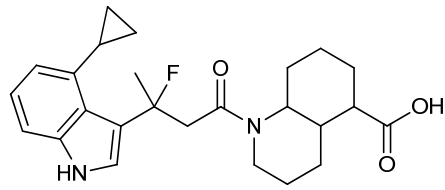
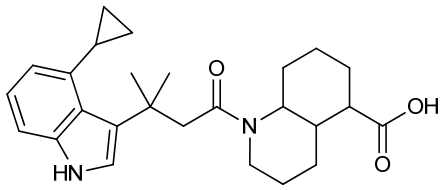


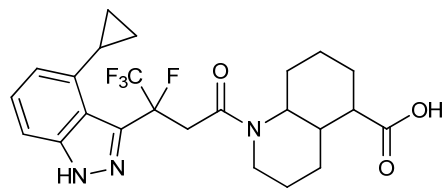
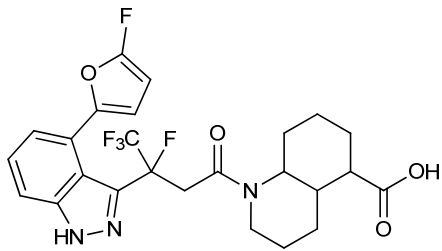
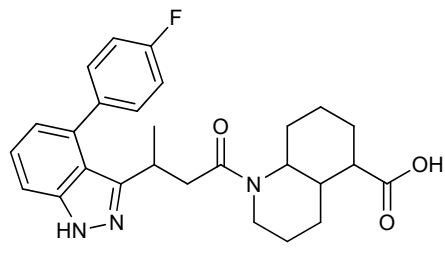
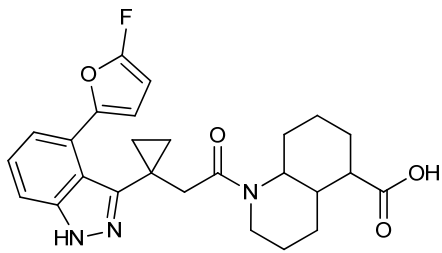
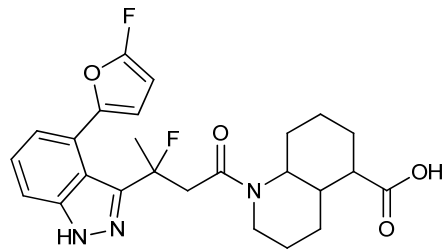
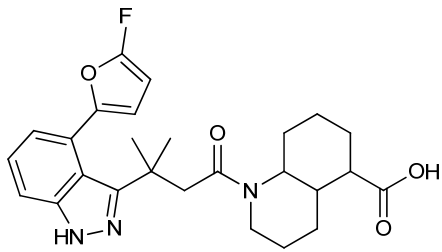
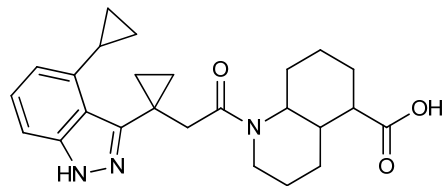
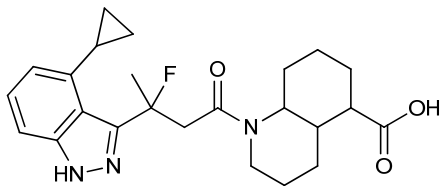
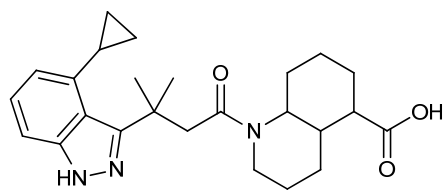
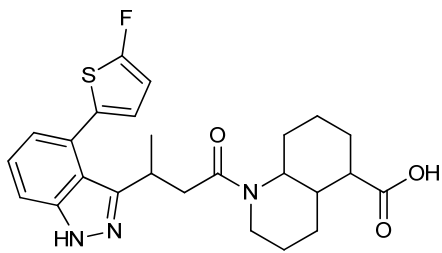
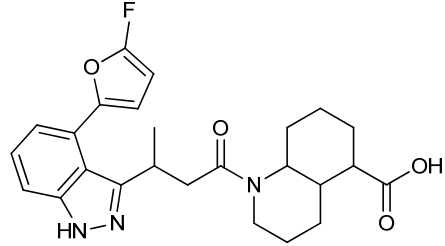
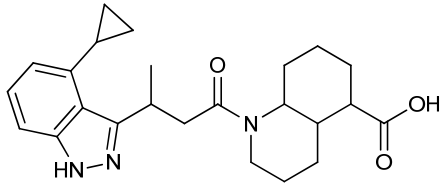
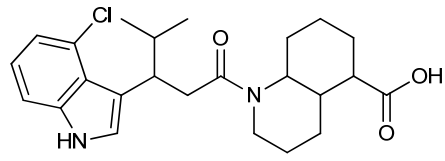
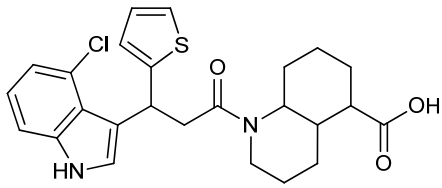


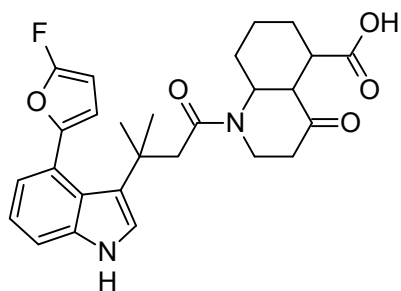
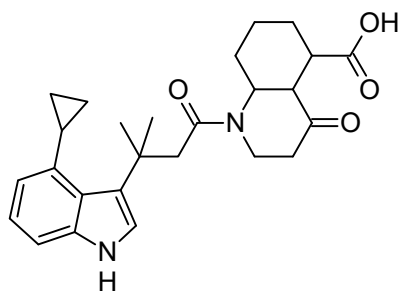
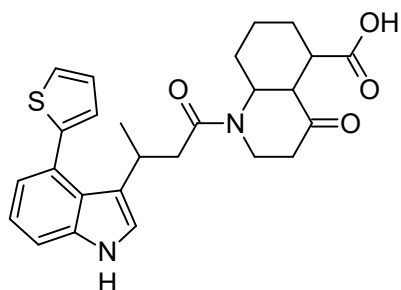
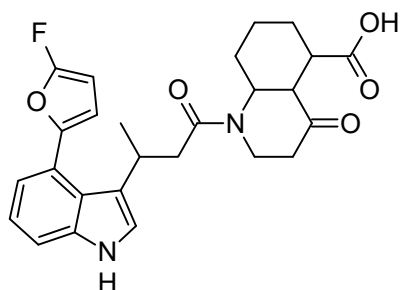
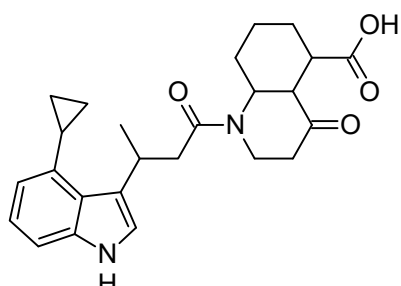
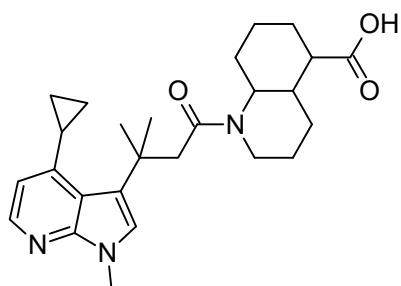
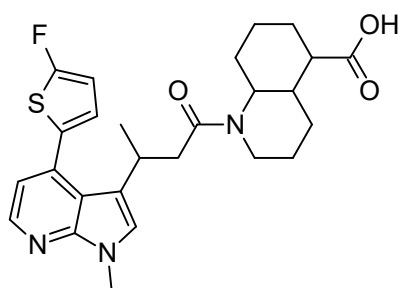
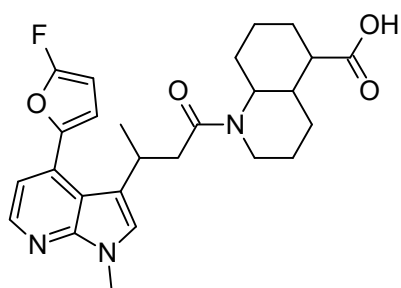
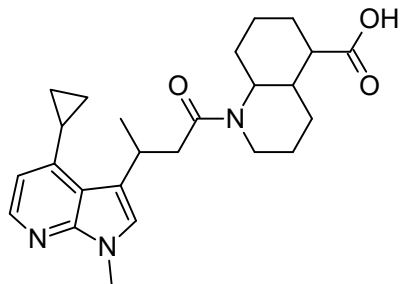
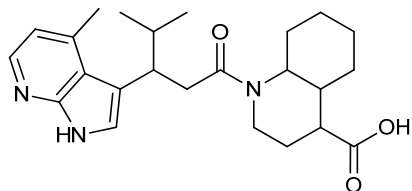
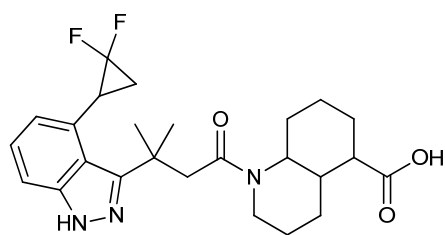
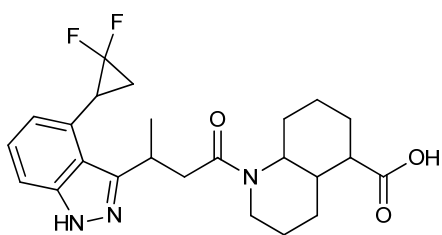


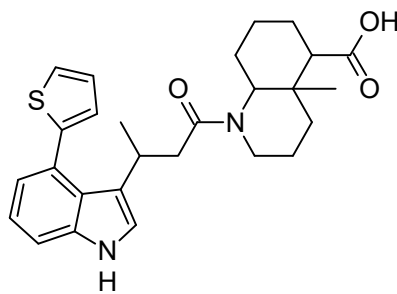
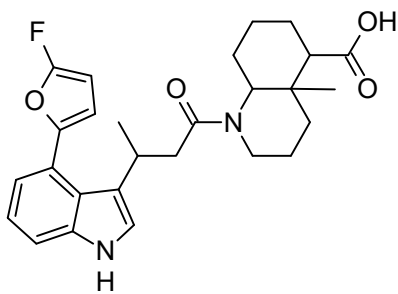
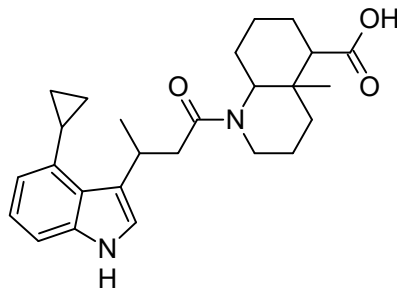
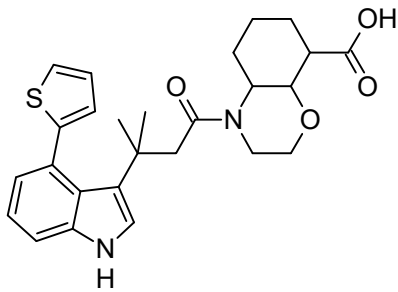
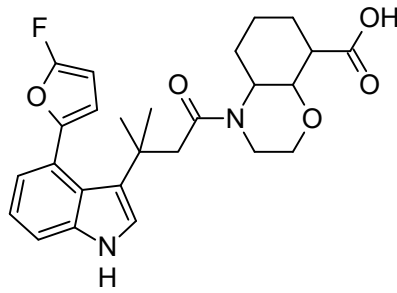
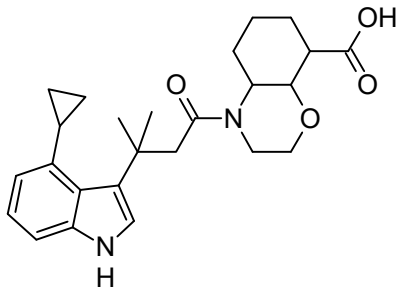
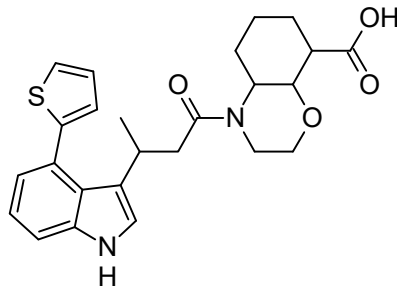
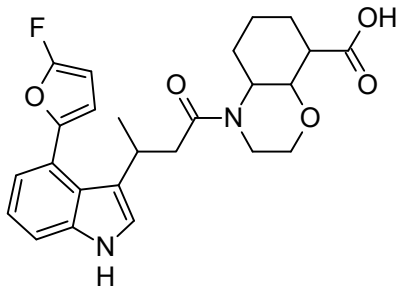
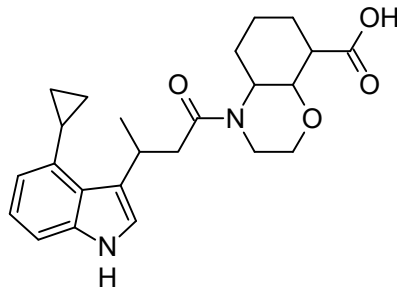
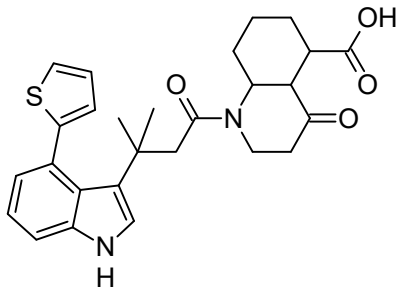


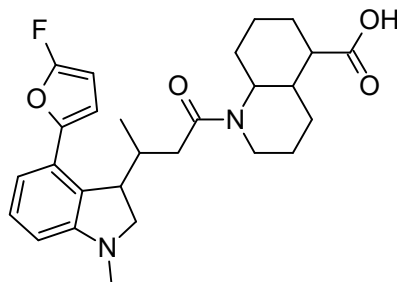
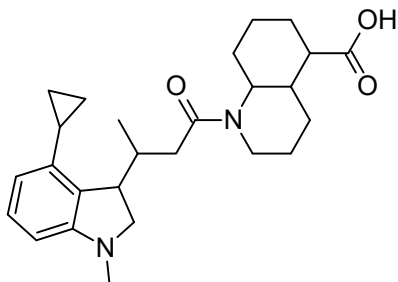
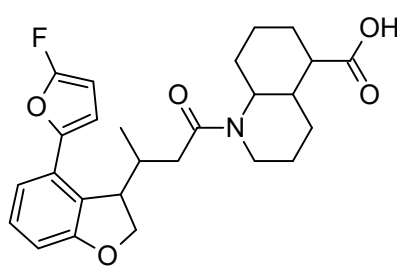
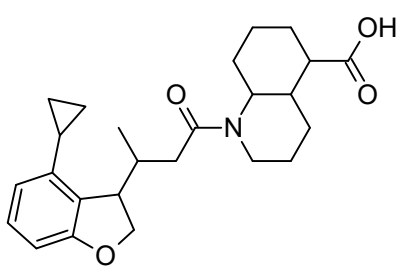
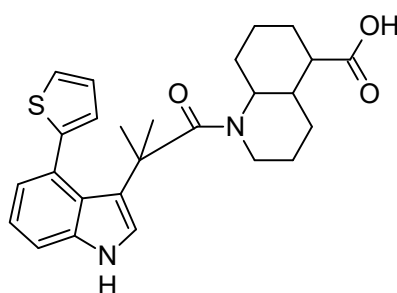
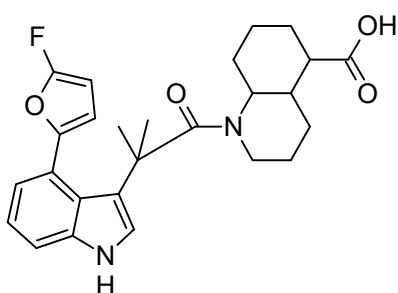
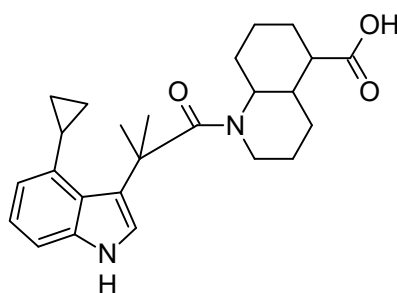
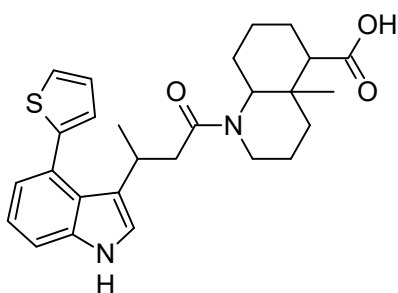
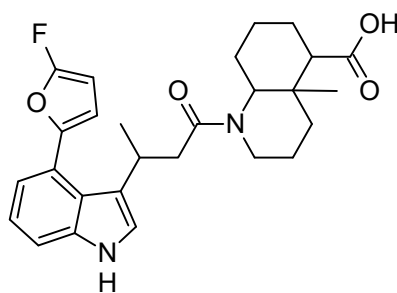
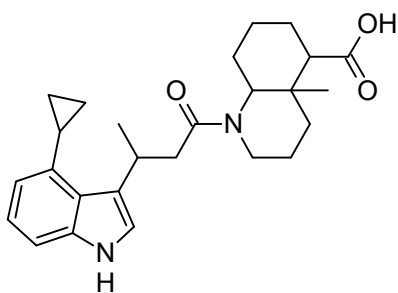
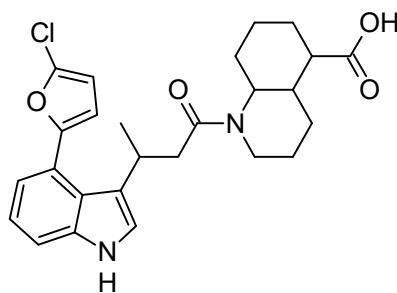
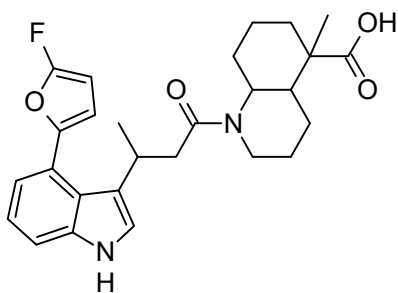


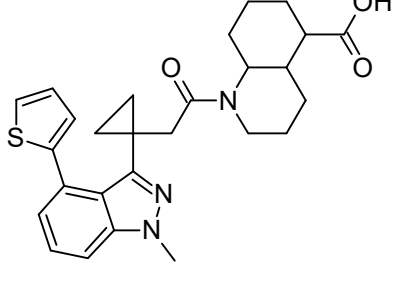
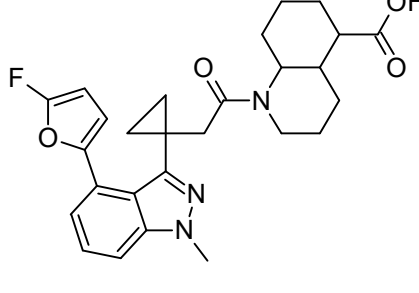
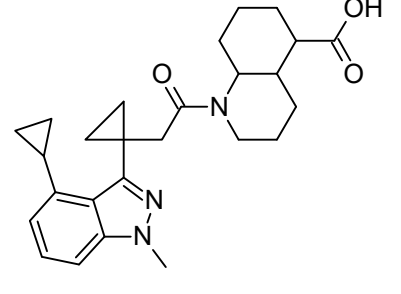
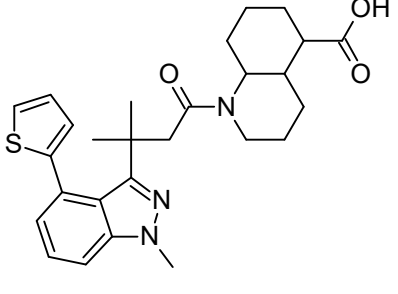
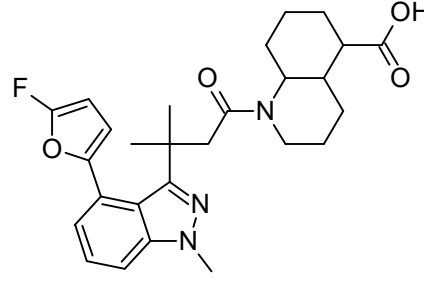
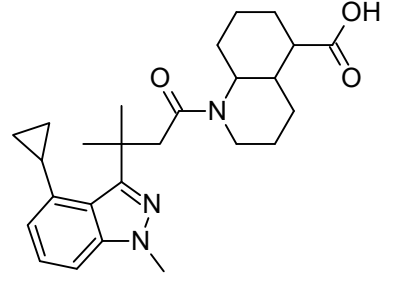
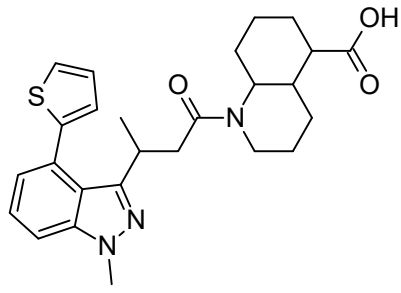
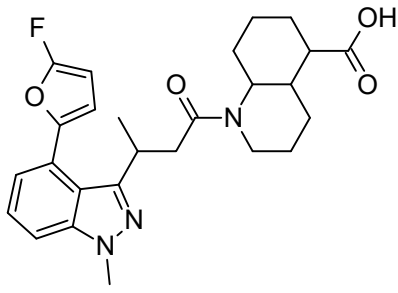
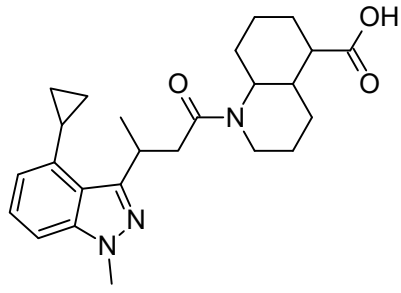
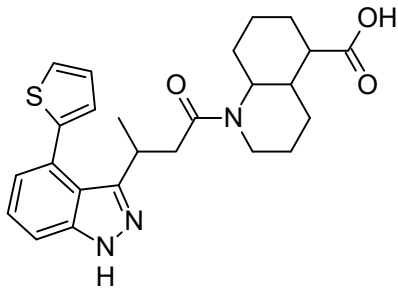
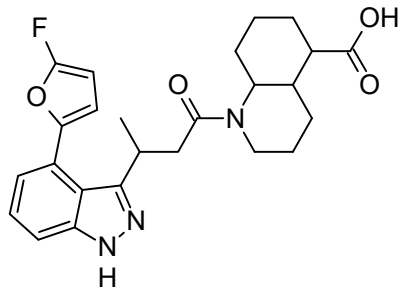
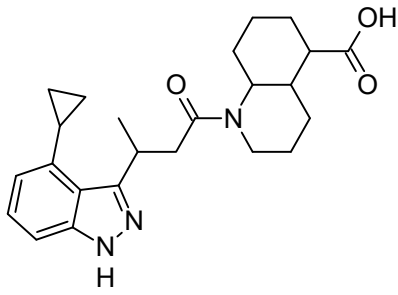


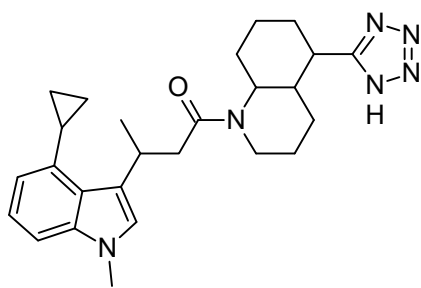
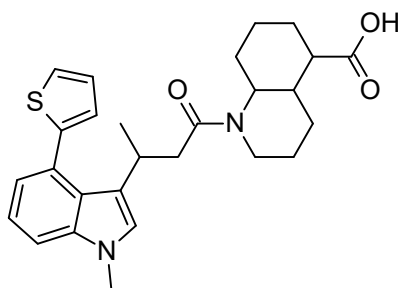
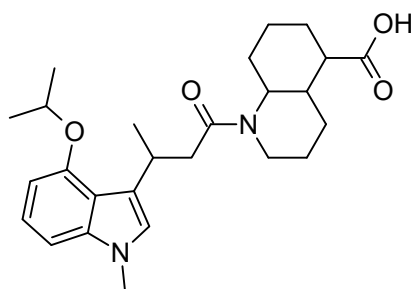
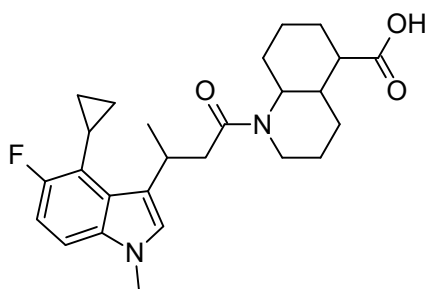
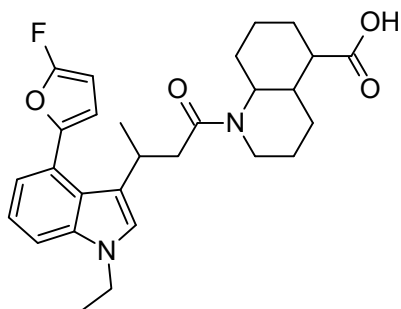
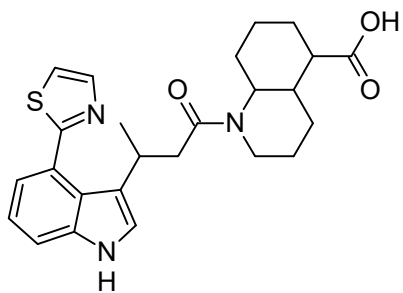
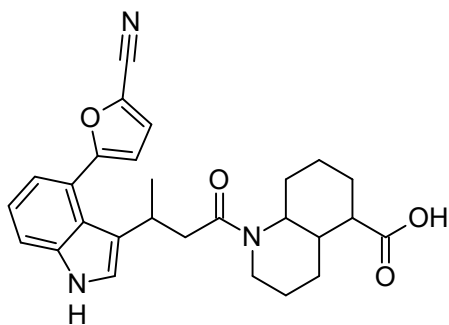
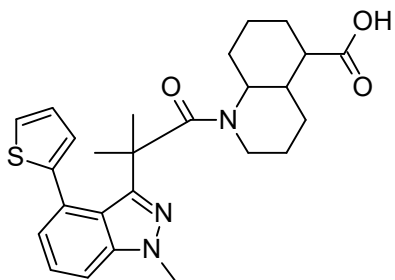
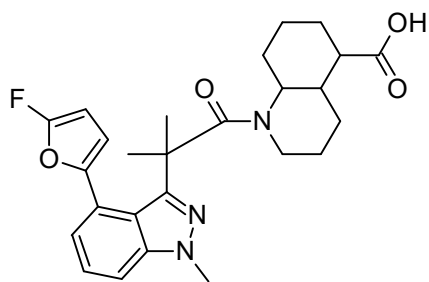
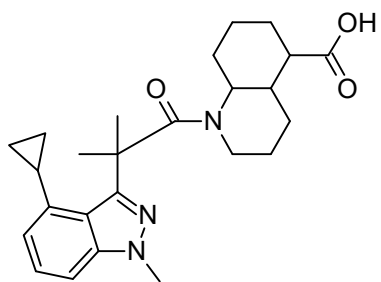


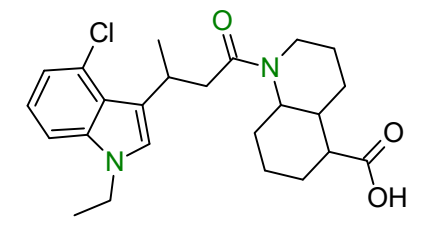
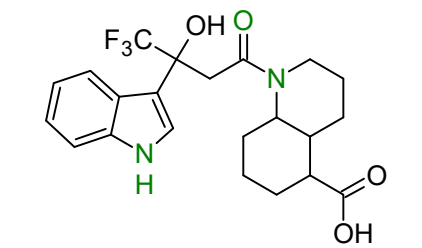
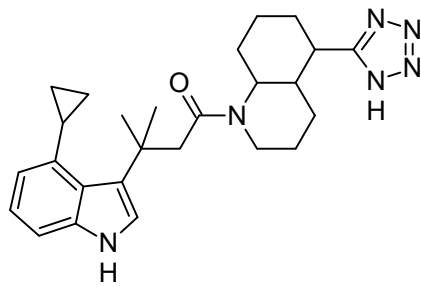
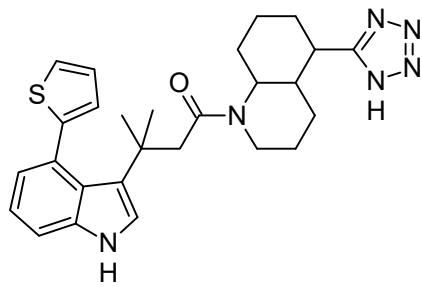
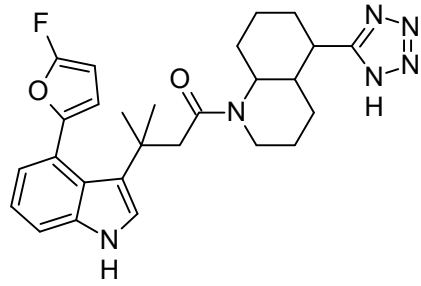
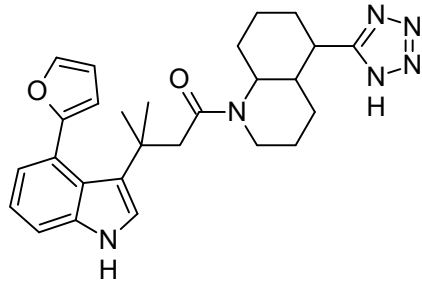
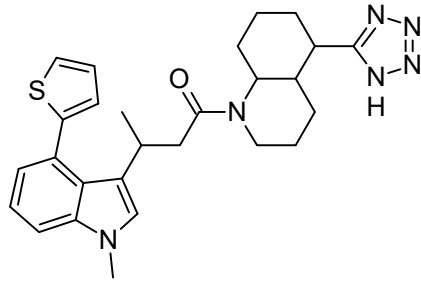
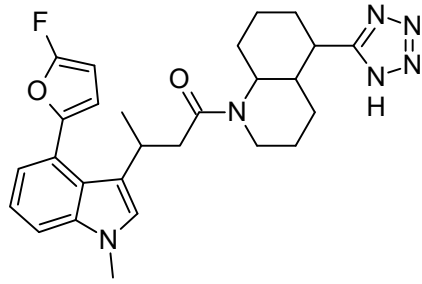
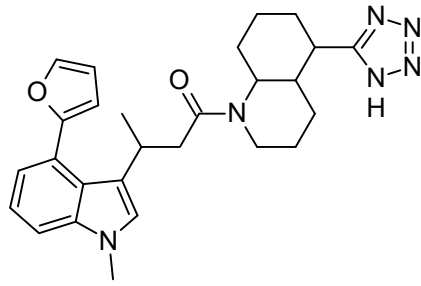
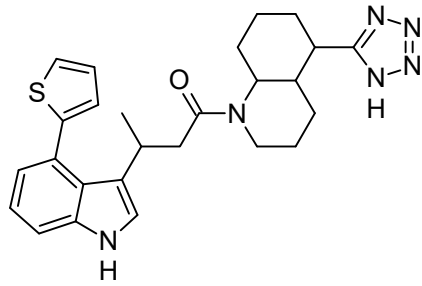
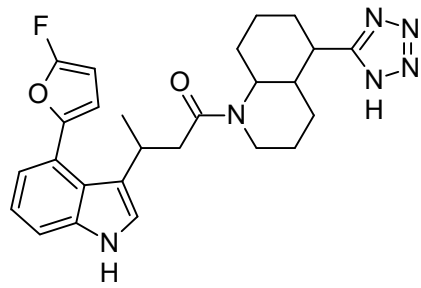
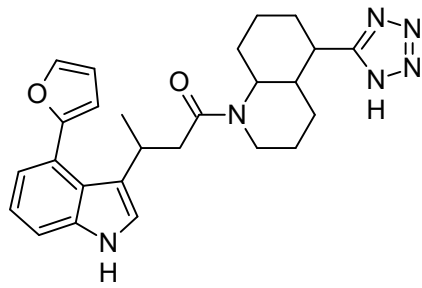


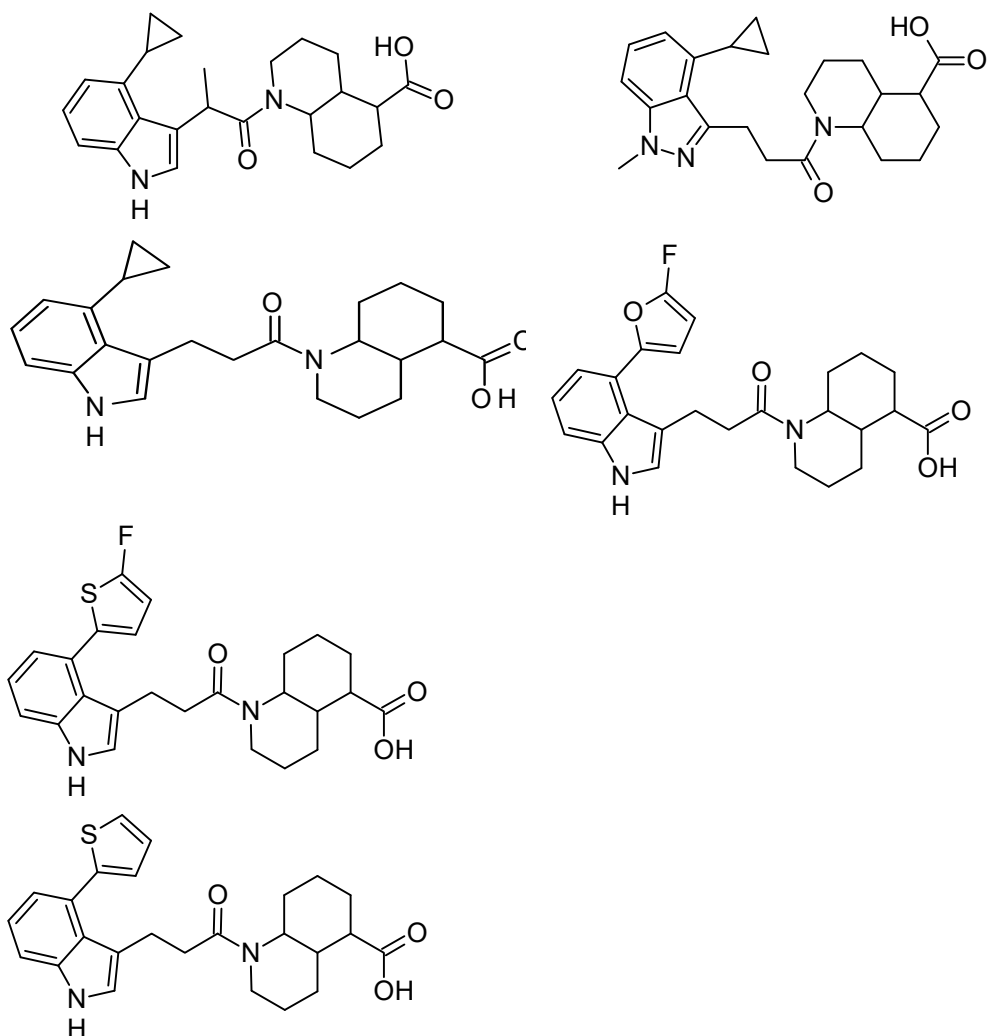












o una sal del mismo, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 10.Composición farmacéutica que incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente, excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- 11.Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
- 10 12.Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de un trastornoseleccionado a partir del grupo formado por diabetes, hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, retinopatía, nefropatía, neuropatía, osteoporosis, osteoartritis,demencia, depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, enfermedades víricas y enfermedades inflamatorias.
- 15 13.Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno es diabetes.
- 14.Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno es diabetes de tipo II.