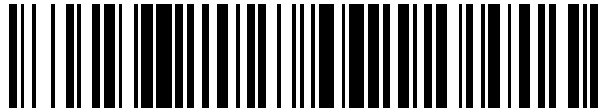


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 816**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2013 PCT/EP2013/059721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13726442 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2855475**

54 Título: **Alfa-carbolinas para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**11.05.2012 EP 12167755**

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

**14.11.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO - BICOCCA (33.3%)**

**Piazza dell'Ateneo Nuovo, 1  
20126 Milano, IT;**

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE (33.3%) y  
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GAMBACORTI-PASSERINI, CARLO;**

**MOLOGNI, LUCA;**

**SCAPOZZA, LEONARDO;**

**BISSON, WILLIAM;**

**AHMED, SHAHEEN;**

**GOEKJIAN, PETER;**

**TARDY, SÉBASTIEN;**

**ORSATO, ALEXANDRE;**

**GUEYRARD, DAVID y**

**BENOIT, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 641 816 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

Alfa-carbolinas para el tratamiento del cáncer

5 La presente invención se refiere a derivados de  $\alpha$ -carbolina que tienen actividad inhibitoria de la ALK quinasa, a sus usos farmacéuticos y a sus intermediarios clave.

10 Tales inhibidores pueden usarse para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer, en particular para el tratamiento de cánceres positivos para la proteína de fusión de ALK, tales como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma difuso de células B grandes, tumores inflamatorios miofibroblásticos, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma esofágico de células escamosas, carcinoma medular renal, leucemia mieloide, cáncer de mama y carcinoma colorrectal.

15 Antecedentes de la invención

El cáncer es el resultado de la subversión de procesos que controlan el crecimiento normal, la localización y la mortalidad de las células. Esta pérdida de los mecanismos normales de control surge de la adquisición de mutaciones que conducen a la activación oncogénica de proteínas que están implicadas en la regulación normal de tales procesos.

20 Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la transferencia de fosfato desde adenosina-5'-trifosfato (ATP) a residuos de aminoácidos específicos en muchas proteínas. Generalmente, la fosforilación de una proteína cambia su funcionalidad, de inactiva a activa en algunos casos, y de activa a inactiva en otros. Por lo tanto, las proteínas quinasas están implicadas en la regulación de muchos aspectos de la función celular, ya que la mayoría de las vías de transducción de señales que controlan el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación y la motilidad están mediadas por la fosforilación. La actividad anormal de las proteínas quinasas se ha implicado en muchos tipos de

25 cáncer, así como en otras enfermedades. El genoma humano codifica al menos 518 quinasas, de las cuales aproximadamente 90 fosforilan específicamente el hidroxilo fenólico de los residuos de tirosina. Las tirosina quinasas están implicadas particularmente en procesos de proliferación y supervivencia celular, y su activación aberrante conduce con mayor frecuencia a una transformación oncogénica.

30 Por ejemplo, las alteraciones estructurales en ALK producidas por el reordenamiento cromosómico t(2q23;5q35) genera la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK asociada con ALCL (Rabbitss, T.H. Nature, 1994,.372, 143).

35 Los linfomas de células grandes representan aproximadamente el 25 % de todos los linfomas no Hodgkin; aproximadamente un tercio de estos tumores son linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL). A su vez, la mayoría de los pacientes con ALCL (60-80 %) poseen una translocación cromosómica que conduce a la yuxtaposición en el marco de la porción 5' del gen de la nucleofosmina (NPM) con la secuencia que codifica el dominio catalítico de la ALK quinasa. El gen quimérico resultante, bajo el control del promotor fuerte de NPM, dirige la expresión de la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK. Un 10 % adicional de los pacientes con ALCL portan otras proteínas de fusión con ALK.

40 Hasta la fecha, se han descrito 11 fusiones con ALK. En todos los casos, la secuencia del dominio de la ALK quinasa se fusiona a un dominio de interacción proteína-proteína amino terminal de una proteína que está muy expresada en la célula diana. Por lo tanto, la pareja de fusión proporciona expresión constitutiva (a través de su promotor) y activación (mediante oligomerización). Además, las proteínas de fusión con ALK muestran una localización celular anómala. Por ejemplo, NPM/ALK se encuentra principalmente en el citoplasma y el núcleo. Por el contrario, la ALK silvestre es una

45 proteína integral de membrana, muy regulada, que sólo se activa en presencia de un ligando extracelular específico.

Aproximadamente del 5 al 8 % de los pacientes con NSCLC portan la fusión EML4/ALK. Al igual que con NPM/ALK, la pareja de fusión en 5' EML4 proporciona alta expresión y activación constitutiva de la ALK quinasa. La población de

50 pacientes con NSCLC ALK+, aunque representa una minoría de todos los pacientes con NSCLC, se estima en aproximadamente 50-70 000 casos nuevos en todo el mundo cada año. Además de las proteínas de fusión, se han descrito y validado mutantes puntuales activadores de ALK en el neuroblastoma familiar (90 % de los casos) y esporádico (~ 10 %) y en el carcinoma anaplásico de la tiroides (10 % de los pacientes).

55 La ALK se expresa normalmente en el sistema nervioso durante el desarrollo embrionario y tiene una fuerte regulación negativa con el nacimiento, lo que resulta en niveles apenas detectables en los tejidos adultos. Se ha demostrado ampliamente que el NPM/ALK constitutivamente activo es un potente oncogén con propiedades transformantes y tumorigénicas (Morris et al., Science, 1994, 263, 1281-1284).

60 Además, el reordenamiento de la ALK quinasa es un evento muy temprano en la formación de tumores y es necesario para la supervivencia de las células transformadas. El alto nivel de expresión de NPM/ALK y otras variantes de proteínas de fusión con ALK en las células de linfoma y su papel directo en la linfomagénesis, combinado con el hecho de que la ALK normal se expresa a niveles bajos en el cuerpo humano, sugiere que la ALK podría ser una diana ideal para una terapia.

65 En la actualidad sólo existe un fármaco disponible clínicamente para el tratamiento del cáncer positivo para ALK. Crizotinib es un inhibidor doble de MET/ALK aprobado recientemente para NSCLC ALK+. Inhibe de manera potente la

fosforilación de ALK e induce apoptosis en las células cancerosas ALK+. Los ensayos clínicos iniciales mostraron una actividad y tolerabilidad excelente en pacientes con NSCLC avanzado (Shaw y otros, Lancet Oncol 2011; 12: 1004-12) Sin embargo, se desarrolló resistencia clínica en una fracción significativa de pacientes (Choi y otros, N Engl J Med 2010; 363: 1734-9). Al menos la mitad de los pacientes muestran amplificación del gen de ALK o adquisición de una mutación secundaria que provoca que la ALK sea insensible a Crizotinib. En particular, el mutante de filtro L1196M mostró una alta resistencia a Crizotinib. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de compuestos de segunda generación, con mayor potencia y selectividad, capaces de inhibir mutantes resistentes a Crizotinib y evitar la resistencia clínica. Además, sería conveniente desarrollar compuestos que no sean competitivos con el ATP.

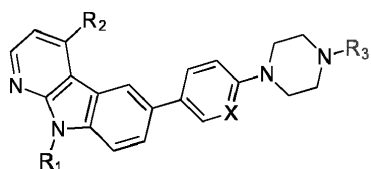
En el documento EP2161271, en el nombre del mismo solicitante, describe derivados de  $\alpha$ -carbolina inhibidores de NMP-ALK, RET y Bcr-Abl.

Breve descripción de los dibujos

Figura: Comparación de las curvas de crecimiento tumoral con y sin tratamiento con un compuesto de esta invención en un modelo de ratón ortotópico Karpas299 NPM/ALK+.

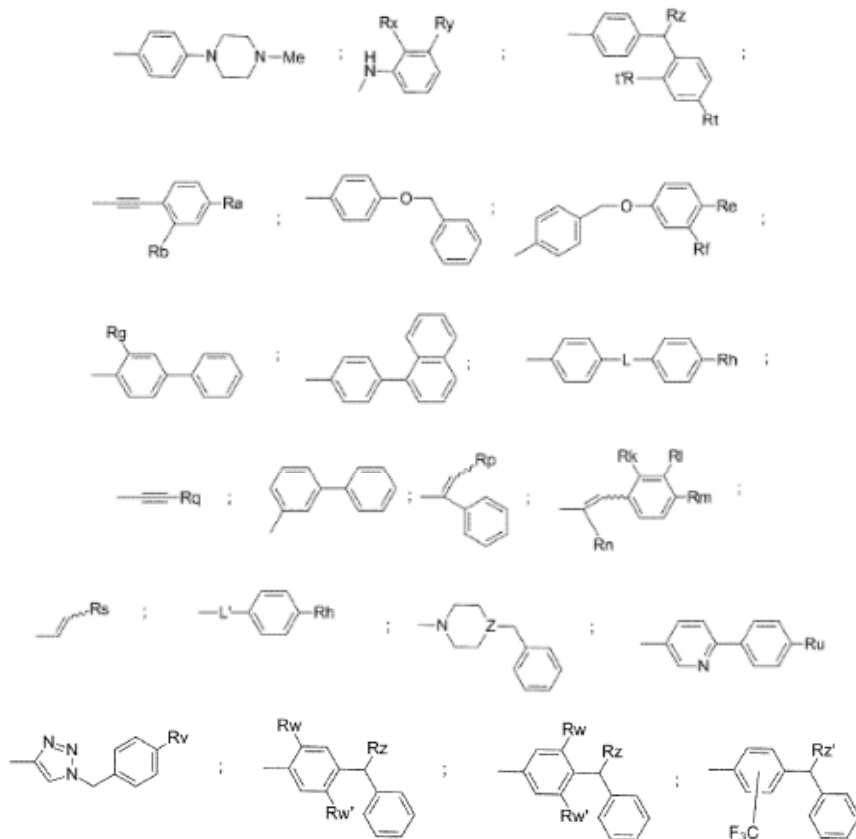
Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto de esta invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde:  
R1 es H o alquilo C1-C3  
R2 es halógeno o



X es CH o N

R3 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>o (1-metilpiperidin-4-il)

Rx y Ry son H o nitro

Rz y Rz' son H, OH u oxo

Rt y R't pueden ser iguales o diferentes y son H o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

Ra es H o F

Rb es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, trifluorometilo o halógeno

Re es H o halógeno

Rf es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o trifluorometilo

Rg es H o F

Rk es H, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

R1 es H o F

Rm es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, F o trifluorometilo

Rn es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>o un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros

Rp es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>o un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros

Rq es H o tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilsililo

Rs es tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilsililo

Rh es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>o alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

Ru es H o F

Rv es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

Rw y Rw' pueden ser iguales o diferentes y son hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

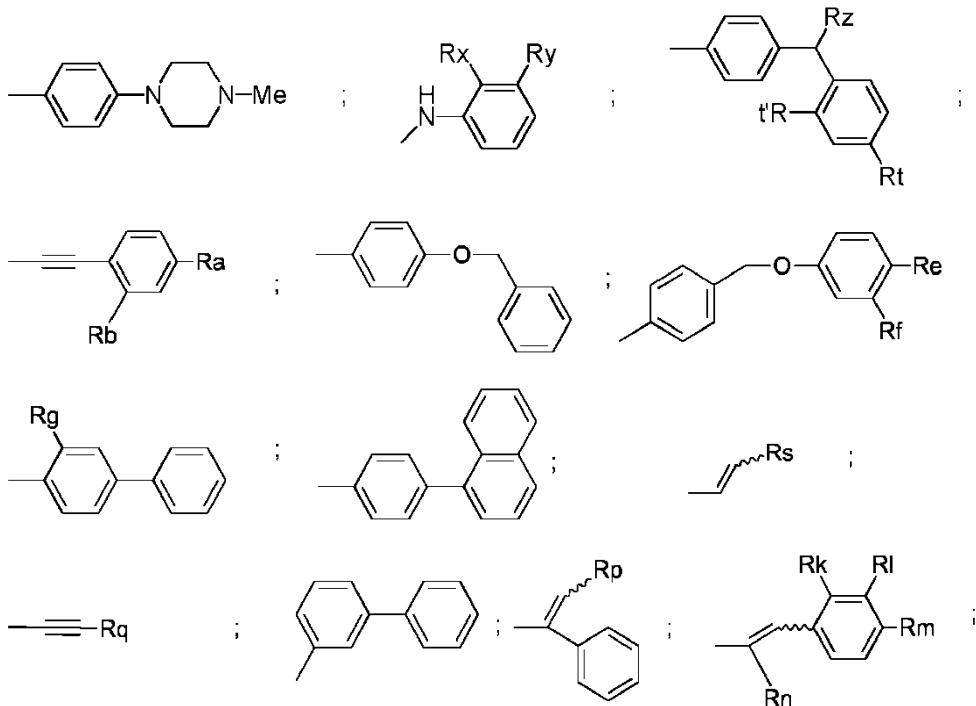
L y L' son O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Z es C o N

En una modalidad (modalidad A1), se proporcionan compuestos de fórmula I en donde

R1 es H o metilo

R2 es Cl o



X es CH o N

R3 es metilo o 1-metilpiperidin-4-ilo

Rx y Ry son H o nitro

Rz es H, OH u oxo

Rt y R't pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H o metoxi

Ra es H o F

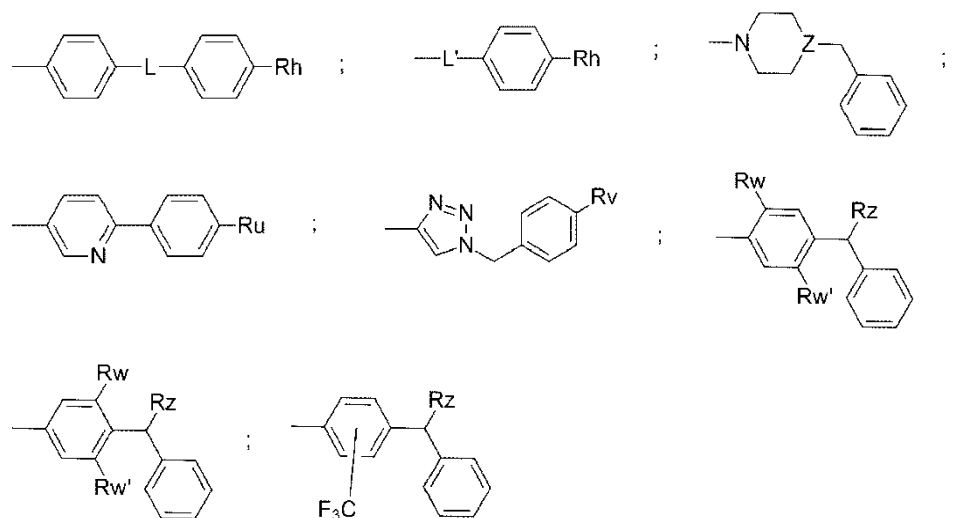
Rb es H, metoxi, trifluorometilo, F o Cl

Re es H o Cl

Rf es H, metilo o trifluorometilo

Rg es H o F  
 Rk es H, Cl, F, trifluorometilo, metoxi, metilsulfonamino  
 Rl es H o F  
 Rm es H, metoxi, F o trifluorometilo  
 5 Rn es H, metilo, etilo o fenilo  
 Rp es etilo o fenilo  
 Rq es H o triisopropilsililo  
 Rs es triisopropilsililo.

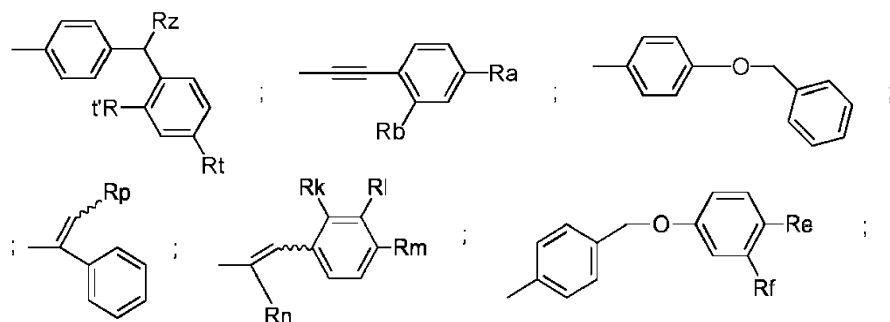
10 En otra modalidad (modalidad A2) se proporcionan compuestos de fórmula (I) en donde  
 R1 es H o metilo  
 R2 es Cl o

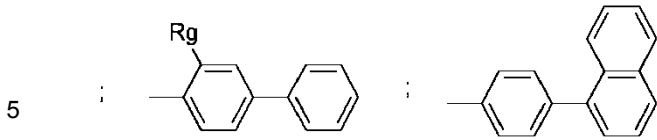


35 Rz' es H  
 Ru es F  
 Rv es metilo  
 Rw y Rw' son hidroxilo y metoxi, respectivamente, o ambos son metoxi  
 40 Z es C o N  
 L es O y Rh es H  
 L' es S y Rh es metoxi

45 En otra modalidad (modalidad A3) se proporcionan compuestos de las modalidades A1 y A2.

En otra modalidad (modalidad B1), se proporcionan compuestos de fórmula I en donde  
 R1 es H  
 R2 es



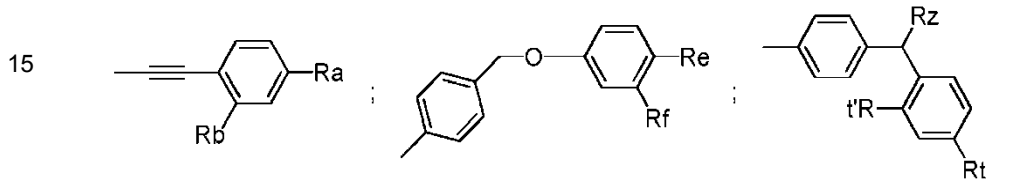


X es CH

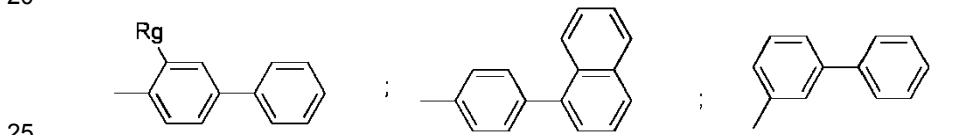
y R3, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rk, Rl, Rm, Rn, Rz, Rt, R't y Rp son como se definieron para la fórmula (I) o la modalidad A1.

10

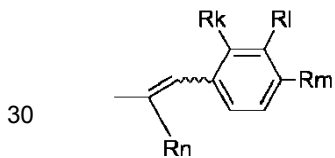
En otra modalidad (modalidad B2), se proporcionan compuestos de fórmula I en donde R2 se selecciona de



20



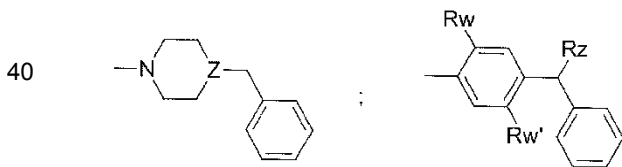
30



y R1, R3, X, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rk, Rl, Rm, Rn, Rz, Rt y R't son como se definieron para la fórmula (I) o la modalidad A1.

35

En otra modalidad (modalidad B3), se proporcionan compuestos de fórmula (I) en donde R2 se selecciona de



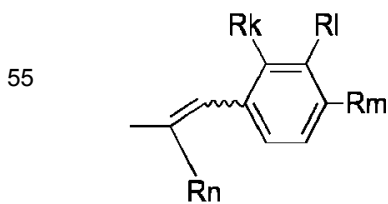
45

y en donde Z, Rw, Rw' y Rz se definen para la fórmula (I) o la modalidad A2 o la modalidad A3.

En otra modalidad (modalidad B4), se proporcionan compuestos de las modalidades B2 y B3.

50

En un aspecto particular (modalidad C1) de la fórmula (I), modalidad A1 o modalidad B1, o modalidad B2, modalidad B4, cuando R2 es



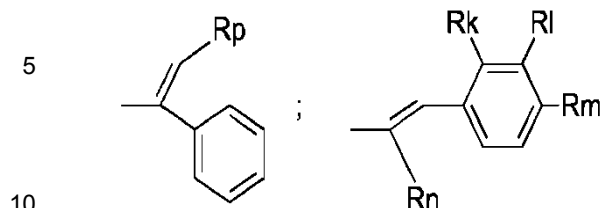
60

entonces dos de Rk, Rl y Rm son H mientras que el tercero es como se definió para la fórmula (I), la modalidad A1, la modalidad B1, la modalidad B2 o la modalidad B4.

En un aspecto particular de la modalidad C1 (modalidad C2), Rn es H.

65

En un aspecto particular de las modalidades B1, B2, B4, C1 o C2 (modalidad D), R2 es



y Rk, Rl, Rm, Rn y Rp son como se definieron para las modalidades B1, B2, B4, C1 o C2.

15 En un aspecto particular R3 es metilo y R1, R2, X, L, L', Z, Rx, Ry, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rh, Rk, Rl, Rm, Rn, Rp, Rq, Rs, Rz, Rz' Rt, R't, Ru, Rv, Rw y Rw' son como se definieron para la fórmula (I), la modalidad A1, la modalidad A2, la modalidad B1, la modalidad B2, la modalidad B3, la modalidad B4, la modalidad C1, la modalidad C2, o la modalidad D.

20 En otro aspecto particular, R3 es (1-metilpiperidin-4il) y R1, R2, X, L, L', Z, Rx, Ry, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rh, Rk, Rl, Rm, Rn, Rp, Rq, Rs, Rz, Rz' Rt, R't, Ru, Rv, Rw y Rw' son como se definieron para la fórmula (I), la modalidad A1, la modalidad A2, la modalidad B1, la modalidad B2, la modalidad B3, la modalidad B4, la modalidad C1, la modalidad C2 o la modalidad D.

25 En otra modalidad (modalidad G1), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 30
- (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R500a);
  - (E)-6-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R505);
  - 4-Bifenil-4-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R510a);
  - (E)-4-[2-(3-Fluorofenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R511);
  - (E)-4-[2-(4-Metoxifenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R517);
  - 35
  - 4-(4-Benciloxifenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R518);
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[4-(3-(trifluorometil)-fenoximetil)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R519);
  - (E)-4-(2-(2-Metoxifenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R520);
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R521);
  - 4-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoximetil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R522);
  - 35
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-feniletinil-9H-pirido[2,3-b]indol (R523);
  - (E)-4-(2-(4-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R527);
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R528);
  - 4-(3-Fluorobifenil-4-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R532);
  - 4-(4-Bencilfenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R533);
  - 40
  - 4-Bifenil-3-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R534);
  - 4-((2-Metoxifenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R538);
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R539);
  - 4-(4-Fluorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R540);
  - 4-((2-Fluorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R541);
  - 45
  - (E)-4-(2-(2-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R542);
  - (E)-4-(2-(2-Clorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R543);
  - 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(3-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R547);
  - 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R548);
  - 4-((2-Clorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R549);
  - 50
  - 4-((2-Metoxifenil)etinil)-9-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R555);
  - 4,6-Bis-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R556);
  - 4-(4-Bencilfenil)-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R559);
  - (E)-6-(4-(4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R566);
  - 6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R567);
  - 55
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilprop-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol (R569);
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil}fenil-metanol (R570);
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil}fenil-metanona (R571);
  - 4-Cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R588);
  - (E)-N-[2-(2-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-vinil)fenil]-metanosulfonamida (R589);
  - 60
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(4-naftalen-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R590);
  - (E)-4-(1,2-Difenilvinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R593);
  - (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(1-fenil-but-1-enil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R594);
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilbut-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-[4-(2,4-DimetoxiBencil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R596);
  - 65
  - (E)-4-[1-(2-Metoxifenil)-prop-1-en-2-il]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R604);
  - (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[1-(2-(trifluorometil)fenil)-prop-1-en-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol (R605);

## ES 2 641 816 T3

- 6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-((triiisopropilsilil)etnil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R606);
- (E) y/o (Z)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(triiisopropilsilil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol R(607) y
- 4-etnil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol R(608).

5 Aún en otra modalidad (modalidad G2), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R619);
- 4-(1-(4-metilBencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R620);
- 6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R621);
- 10 ▪ 4-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R650);
- (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (R654);
- (2-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (R656);
- 4-(4-Bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R666);
- 2-Bencil-4-metoxi-5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenol (R667);
- 15 ▪ 4-(4-Bencil-3-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R687);
- 4-(4-Bencil-2-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R687);
- 4-(4-Bencil-3,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R696);
- (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanol (R655);
- 4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R664) y
- 20 ▪ 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R665)

Aún en otra modalidad (modalidad G3), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 4-(1-(4-metilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R620);
- 25 ▪ 6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R621);
- 4-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R650);
- (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (R654);
- (2-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (R656);
- 4-(4-bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R666);
- 30 ▪ 2-bencil-4-metoxi-5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenol (R667);
- 4-(4-bencil-3-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R686);
- 4-(4-bencil-2-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R687);
- 4-(4-bencil-3,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R696);
- (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanol (R655);
- 35 ▪ 4-(4-bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R664) y
- 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R665)

Aún en otra modalidad (modalidad G4), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 40 ▪ 4-Bifenil-4-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R510a);
- (E)-4-(2-(2-Metoxifenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R520);
- (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R521);
- 4-[4-(4-Cloro-3-metilfenoximetil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R522);
- (E)-4-(2-(4-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R527);
- 45 ▪ 4-(4-Bencilfenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R533);
- 4-Bifenil-3-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R534);
- 4-((2-Metoxifenil)etnil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R538);
- 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(3-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R547);
- (4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanol (R570);
- 50 ▪ (4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanona (R571);
- 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(4-naftalen-1-il-fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R590).

Aún en otra modalidad (modalidad G5), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 55 ▪ 4-(4-bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R664);
- 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R665) y
- 4-(4-bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R666)

Aún en otra modalidad, se proporciona un compuesto seleccionado de las listas de las modalidades G4 y G5.

60

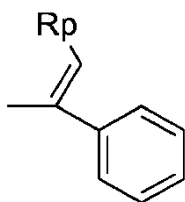
En una modalidad particular (modalidad G6), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:  
4-((4-Metoxifenil)tio)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R619).

En una modalidad particular de la fórmula (I) o la modalidad A1, R2 se selecciona de

65



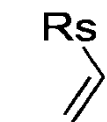
5



10 y Rp es como se definió en la fórmula (I) o en la modalidad A1.

En una modalidad particular de la fórmula (I) o la modalidad A1, R2 se selecciona de

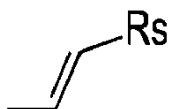
15



20 y Rs es como se definió en la fórmula (I) o la modalidad A1.

En una modalidad particular de la fórmula (I) o la modalidad A1, R2 se selecciona de

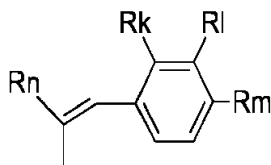
25



30 y Rs es como se definió en la fórmula (I) o la modalidad A1.

En un aspecto particular de la fórmula (I), la modalidad A1, la modalidad C1, o la modalidad C2, R2 se selecciona de

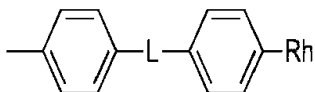
35



40 y Rk, Rl, Rm y Rn son como se definieron para la fórmula (I), la modalidad A1, la modalidad C1 o la modalidad C2.

En una modalidad particular de la fórmula (I) (modalidad E), -R2 se selecciona de

45



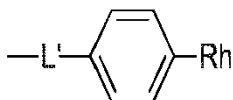
y L y Rh son como se definieron para la fórmula (I).

50 En un aspecto particular de la modalidad E, L se selecciona de la lista de S, SO y SO<sub>2</sub>.

En un aspecto particular de la modalidad E, L es O.

En una modalidad particular de la fórmula (I) (Modalidad F), R2 se selecciona de

55

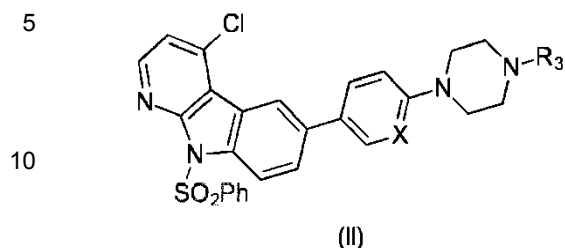


60 y L' y Rh son como se definieron para la fórmula (I).

En un aspecto particular de la modalidad F, L' se selecciona de la lista de S, SO y SO<sub>2</sub>.

65 En un aspecto particular de la modalidad F, L' es O.

En otro aspecto de esta invención, se proporcionan compuestos de fórmula (II), en donde R<sub>3</sub> y X son como se definieron para la fórmula (I) o la modalidad A o la modalidad B anteriores, las cuales son intermediarios útiles para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

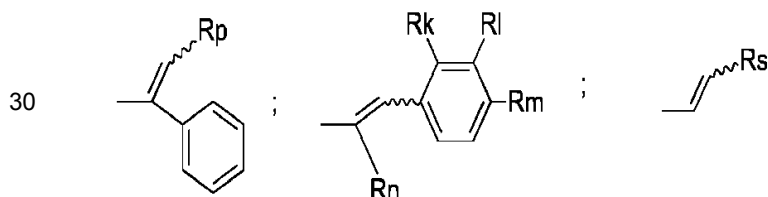


15 En una modalidad particular de la fórmula (II), se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de:

- 20
- 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción A);
  - 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(6-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción B);
  - 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción C).

Todas las modalidades pueden combinarse.

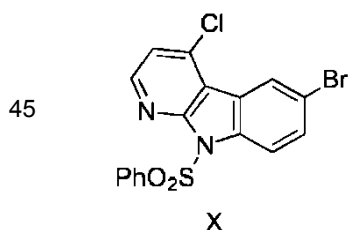
25 En las modalidades anteriores, cuando R<sub>2</sub> es



35 el enlace ondulado pretende abarcar el estereoisómero E, el estereoisómero Z y mezclas de estos.

Ruta general para los compuestos de la invención

40 Los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir del intermediario X más adelante, cuya síntesis se describe en EP2161271.

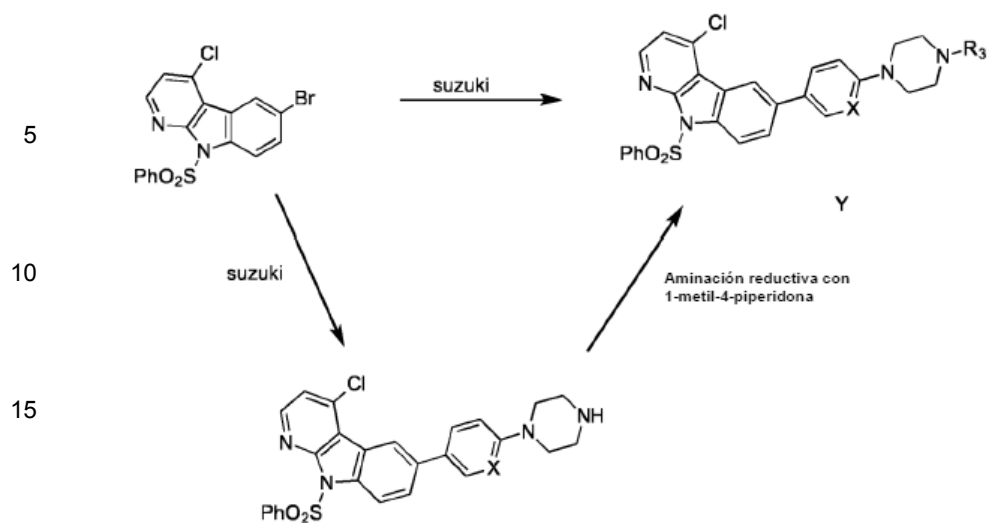


El intermediario X puede transformarse después en el bloque de construcción Y mediante el acoplamiento de Suzuki como se resume más abajo y se ilustra mejor más adelante.

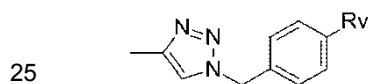
55

60

65

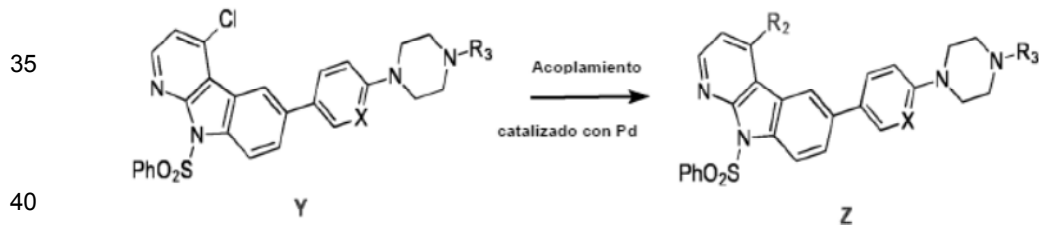


Los compuestos donde R2 es

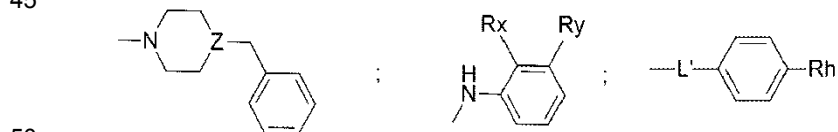


pueden obtenerse a través de una cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre en el compuesto donde R2 es etinilo.

30 En todos los demás casos, R2 puede introducirse a través de una reacción de acoplamiento catalizada por Pd para producir el intermediario Z más adelante.

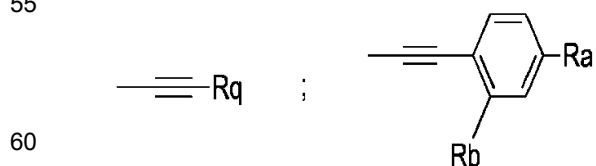


45 Cuando R2 es



y L' es S, puede introducirse mediante un acoplamiento de Buchwald o mediante sustitución nucleofílica.

55 Cuando R2 es



puede introducirse mediante un acoplamiento de Sonogashira. Tales compuestos pueden obtenerse, además, mediante acoplamiento de Sonogashira en un compuesto donde Rq es H.

65

En todos los demás casos R2 puede introducirse mediante un acoplamiento de Suzuki.

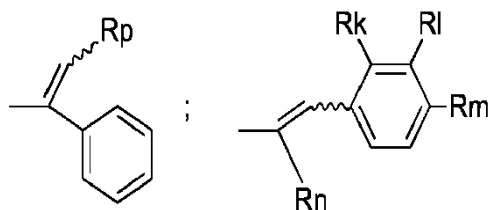
La desprotección posterior del intermediario Z del grupo bencenosulfonilo en condiciones estándar produce compuestos con R1 = H. Estos, además, pueden alquilarse con el uso de procedimientos estándar adecuados.

Los compuestos donde L o L' son SO o SO<sub>2</sub> también pueden obtenerse mediante oxidación del tioéter correspondiente donde L o L' es S.

Los compuestos donde Rz y Rz' son hidroxilo pueden obtenerse mediante la reducción de los compuestos correspondientes donde Rz o Rz' son oxo

Rutas alternativas

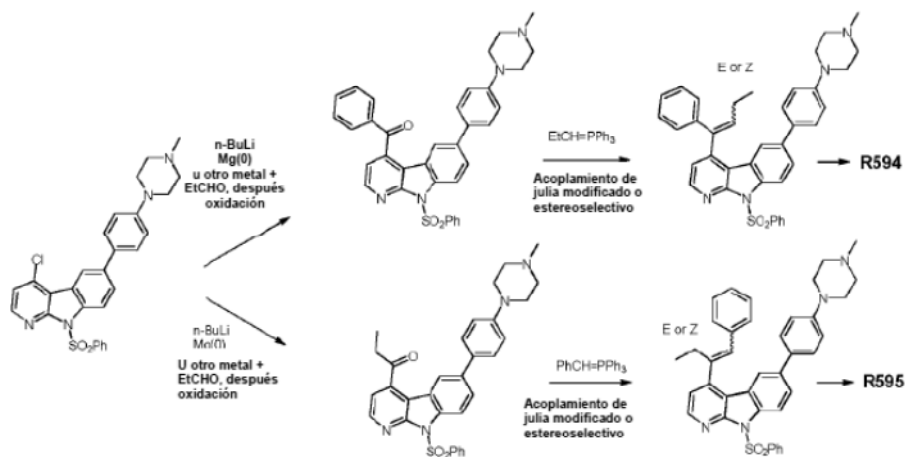
Cuando R2 es



la ruta descrita anteriormente puede dar como resultado mezclas de regio- y estereoisómeros.

Una ruta regioespecífica a estos compuestos puede implicar una reacción de olefinación tal como una reacción de Julia modificada estereoselectivamente (Julia-Kocienski vs Julia-Charette), como se representa más adelante para que Rp o Rn sean etilo.

La estereoquímica también puede ser controlada mediante equilibrio termodinámico.



Una ruta estereoselectiva a estos compuestos puede pasar por la adición a alfa-alcoxi cetonas bajo cualquiera de las reacciones de selectividad y antieliminación de Felkin-Ahn o Cram Chelate, como se representa más adelante para que Rp o Rn sean etilo:

Evaluación biológica

Los compuestos de la invención pueden analizarse en un modelo animal relevante o en los siguientes ensayos.

Ensayo de quinasa in vitro basado en ELISA

La ALK quinasa salvaje recombinante marcada con GST o mutada L1196M (rALK) se expresó en células de insecto Sf9 con el uso del sistema de vectores de baculovirus pBacPAK (Clontech) y se purificó con el uso de perlas de afinidad de glutatión Sefarosa 4B (GE Healthcare). La proteasa 3C recombinante se usó para eliminar el marcaje con GST. La ALK purificada se usó para analizar inhibidores en el ensayo de quinasa basado en ELISA, de la siguiente manera: Las placas de 96 pocillos de Nunc-Immuno se incubaron durante la noche a 30 °C con una solución de recubrimiento que contenía 2 µg de un sustrato de péptido de ALK específico (ARDIYRASFFRKGGCAMLVVK) en PBS. Los pocillos se

lavaron después con 200 µl de tampón de lavado (PBS-Tween 0,05 %) y se incubaron con BSA al 4 % en PBS durante al menos 2 h a 30 °C. La reacción de quinasa se realizó en presencia de Tris 50 mM a pH 7,5, MnCl<sub>2</sub> 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ATP 0,3 mM y rALK purificada en un volumen total de 100 µl/pocillo a 30 °C durante 15 min. Para la prueba de inhibidores, la mezcla de reacción se preincubó con el inhibidor o vehículo durante 10 min a temperatura ambiente antes de transferir a la placa de ELISA. Después de la reacción, los pocillos se lavaron 5 veces con 200 µl de tampón de lavado. El péptido fosforilado se detectó con el uso de 100 µl/pocillo de un anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosfotirosina (clon 4G10 UpstateBiotech Ltd) diluido 1:2000 en PBS + BSA al 4 %. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente el anticuerpo se retiró y los pocillos se lavaron como se describió anteriormente. Se añadieron 100 µl de un anticuerpo secundario (anti-IgG de ratón, anticuerpo entero unido a la peroxidasa de rábano picante, Amersham Pharmacia Biotech) diluido 1:1000 en PBS + BSA al 4 % a cada pocillo, y la placa se incubó de nuevo durante 30 min a temperatura ambiente antes de lavar como se explicó anteriormente. La placa se reveló con el uso de 100 µl/pocillo de solución de sustrato TMB (Pierce) y la reacción se detuvo con la adición de un volumen igual de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M. Finalmente, se leyó la absorbancia a 450 nm con el uso de un lector de placas ELISA (Bio-Rad). La concentración del inhibidor que mostró una inhibición del 50 % en comparación con el control se expresó como CI<sub>50</sub> (µM).

#### Ensayo de proliferación celular por captación de timidina tritiada

El procedimiento siguiente utiliza células BaF3 parentales no transformadas, células BaF3 transformadas con la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK, células BaF3 transformadas con la proteína de fusión oncogénica mutada NPM/ALK que porta la sustitución L1196M, células humanas Karpas-299 y SUDHL-1 positivas a NPM/ALK, células leucémicas humanas HL-60 y U937 negativas a ALK. Las células BaF3 parentales no transformadas y las células negativas a ALK se usan como controles. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo en U a 10 000 células/pocillo en un volumen de 100 µl en medio suplementado. En el caso de las células BaF3 parentales no transformadas, el medio se suplementa con IL-3. Se añaden diluciones en serie de inhibidores a los pocillos adecuados y se ajustan los volúmenes a 200 µl. Los controles se trataron con el volumen equivalente de vehículo, DMSO, solos. Las placas se incuban a 37 °C durante 72 h. Se añade 3[H]-timidina (1 µCi/pocillo) durante las últimas 8 h de incubación. Las células se cosechan sobre filtros de papel y la incorporación de 3[H]-timidina se mide con el uso de un contador de centelleo β (1430 MicroBeta, Wallac, Turku, Finlandia). La concentración inhibidora del 50 % (CI<sub>50</sub>) se define como la concentración del inhibidor, expresada en micromolar, que produce una disminución del 50 % en la captación de 3[H]-timidina en comparación con los controles.

#### Formulación y administración

Los compuestos de la fórmula I se formulan preferentemente en mezcla con un vehículo, excipiente o similar farmacéuticamente aceptable. En general, se prefiere administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero determinadas formulaciones pueden administrarse por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, de supositorio, nasal u otra. Un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la descripción para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin hacer que las composiciones de la presente invención se vuelvan inestables o comprometan su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse a cabo fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.) las cuales están dentro del conocimiento habitual en la técnica. También está dentro del conocimiento habitual modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular para aplicar la farmacocinética de los presentes compuestos para lograr un efecto beneficioso máximo en los pacientes. En determinadas formas de dosificación farmacéuticas, se prefieren la forma de profármaco de los compuestos, que incluyen especialmente los derivados de éster y éter, así como diversas formas de sales de los presentes compuestos. Un experto en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los presentes compuestos a las formas de profármaco para facilitar el suministro de los compuestos activos a un sitio diana dentro del organismo huésped o paciente. El experto también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármaco, cuando sea aplicable, en la administración de los presentes compuestos a un sitio diana dentro del organismo huésped o paciente para maximizar el efecto deseado del compuesto. Los métodos reales para la preparación de tales formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 15ª edición, 1975. La composición o formulación a administrar, en cualquier caso, contendrá una cantidad del compuesto activo en una cantidad eficaz para aliviar los síntomas del sujeto que recibe el tratamiento. Aunque los niveles de dosificación en humanos todavía no se han optimizado para los compuestos de la invención, en sentido general una dosis diaria es de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad del compuesto activo administrado dependerá, por supuesto, del sujeto y el estado patológico que se esté tratando, la gravedad de la afección, la manera y el horario de administración y el juicio del médico que lo prescribe. Para los propósitos de la presente invención, una cantidad efectiva profiláctica o preventiva de las composiciones de acuerdo con la presente invención (es decir, una cantidad que reduce sustancialmente el riesgo de que un paciente sucumba a un estado o condición patológica o que el estado o condición patológica empeore) se encuentra dentro del mismo intervalo de concentración que se expuso anteriormente para las cantidades terapéuticamente eficaces y es usualmente la misma que una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas modalidades de la presente invención, uno o más compuestos de fórmula (I) se administran en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. La frase "en

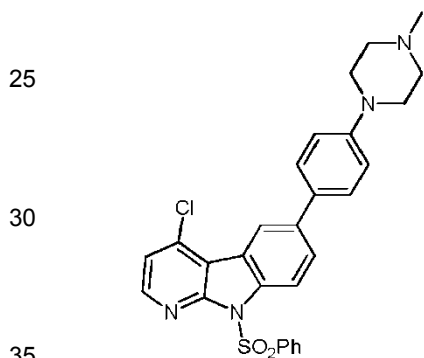
combinación", como se usa en la presente, se refiere a agentes que se administran simultáneamente a un sujeto. Se apreciará que se considera que dos o más agentes se administran "en combinación" cada vez que un sujeto se exponga simultáneamente a ambos (o más) de los agentes. Cada uno de los dos o más agentes puede administrarse de acuerdo con un horario diferente; no se requiere la administración de dosis individuales de diferentes agentes al mismo tiempo o en la misma composición. Más bien, siempre que ambos (o más) agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se considera que se administran "en combinación".

## EJEMPLOS

10 Síntesis de bloques de construcción A, B y C

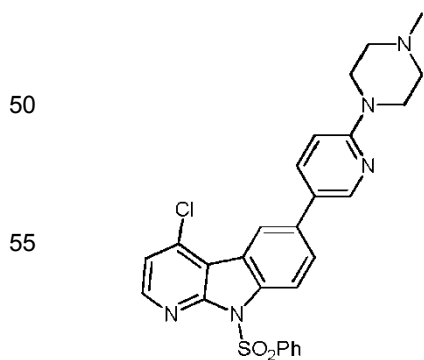
Bloque de construcción A: 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol

15 A una solución de 0,03 M de 9-bencenosulfonil-6-bromo-4-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol en THF, a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte, se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.) y el éster de pinacol borónico (1,1 equiv.) . La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió H<sub>2</sub>O mQ desgasificada (25 % del volumen de THF utilizado). Después de agitar a 70 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (1 volumen) y después se filtró a través de Celita. La almohadilla de Celita se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O mQ. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se suspendió en un volumen mínimo de metanol, se trituró y se filtró, y el sólido se lavó con metanol para producir el compuesto deseado



El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 77 % como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,29 (m, 4H), 2,77 - 2,64 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 151,88 (CH), 150,80 (Cq), 146,75 (CH), 138,54 (Cq), 138,48 (Cq), 137,44 (Cq), 136,49 (Cq), 134,25 (CH), 131,60 (Cq), 129,11 (2 CH), 128,06 (2 CH), 127,80 (CH), 127,72 (2 CH), 122,42 (Cq), 120,96 (CH), 120,36 (CH), 116,86 (Cq), 116,27 (2 CH), 114,96 (Cq), 55,15 (2 CH<sub>2</sub>), 48,93 (2 CH<sub>2</sub>), 46,28 (CH<sub>3</sub>), ESI-MS: 517,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

45 Bloque de construcción B: 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-9H-pirido[2,3-b]indol



En un procedimiento análogo al descrito para el bloque de construcción A anterior, el procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 73 % como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 - 8,51 (m, 3H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,43 (s, J = 6,4 Hz, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 158,7 (C), 151,9 (C), 147,0 (CH), 146,5 (CH), 138,6 (C), 136,7 (C), 136,5 (CH), 134,8 (C), 134,3 (CH), 129,2 (2 CH), 128,5 (C), 127,8 (2 CH), 127,4 (CH), 126,0 (C),

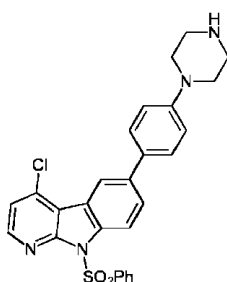
122,6 (C), 120,8 (CH), 120,4 (CH), 116,7 (C), 115,3 (CH), 107,1 (CH), 54,9 (2 CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH<sub>3</sub>), 45,1 (2 CH<sub>2</sub>), ESI-MS: 518,2 *m/z* [M+H]<sup>+</sup>.

Bloque de construcción C: 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

Método A:

9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

En un tubo de Schlenk, a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte, se añadieron Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y ácido borónico (1,3 eq) a una suspensión de 0,04 M de 9-bencenosulfonil-6-bromo-4-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O 4:1. Esta solución se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y diluir con EtOAc, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto bruto se trituró en MeOH y se filtró. Después, el sólido restante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 90:10) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 38 % como un sólido blanco.

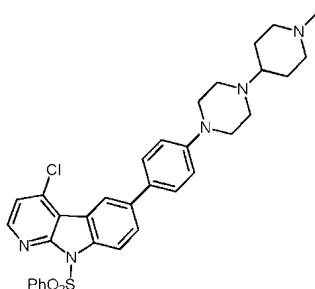


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* = 6,2, 3,7 Hz, 4H), 3,08 (dd, *J* = 6,1, 3,7 Hz, 4H), 2,25 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,9 (C), 151,3 (C), 146,8 (CH), 138,6 (C), 138,5 (C), 137,4 (C), 136,5 (C), 134,2 (CH), 131,7 (C), 129,1 (CH), 128,0 (CH), 127,8 (CH), 127,7 (CH), 122,4 (C), 120,9 (CH), 120,4 (CH), 116,8 (C), 116,4 (CH), 115,0 (CH), 50,1 (CH<sub>2</sub>), 46,1 (CH<sub>2</sub>); MS (ESI) *m/z*: 503,1 [M+H]<sup>+</sup>.

9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

En una atmósfera inerte se disolvió 9-bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (30 mg, 0,0596 mmol) en DCM anhidro (1,2 ml, *c* = 0,05 M). Se añadió N-metil-4-piperidona (22 ul, 3 eq), seguido por la adición de dos gotas de ácido acético glacial. La mezcla se agitó durante 1 h 15 a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 3 eq) en porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se agitó 22 h. La mezcla de reacción se inactivó después con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto deseado (33 mg, 93 %) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

Método B: En un tubo de Schlenk, a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se añadieron Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y 1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (1,3 equivalentes) a una suspensión de 0,04 M de 9-bencenosulfonil-6-bromo-4-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O 6:1. Esta solución se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y diluir con EtOAc, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida *al vacío*. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 74 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,33 - 3,21 (m, 4H), 2,98 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,06 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,70 (dd, *J* = 20,6, 11,3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,9 (C), 150,9 (C), 146,7 (CH), 138,6 (C), 138,5 (C), 137,4 (C), 136,5 (C), 134,2 (CH), 131,5 (C), 129,1 (CH), 128,0 (CH), 127,8 (CH), 127,7 (CH), 122,4 (C), 120,9 (CH), 120,3 (CH), 116,8 (C), 116,2 (CH), 114,9 (CH), 61,2 (CH), 55,5, 55,2 (CH<sub>2</sub>), 49,3 (CH<sub>2</sub>), 49,2 (CH<sub>2</sub>), 46,0, 45,6 (NCH<sub>3</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>); MS (ESI) *m/z*: 600,2 [M+H]<sup>+</sup>, 1198,9 [2M+H]<sup>+</sup>.

Procedimiento típico A: desprotección del grupo bencenosulfonilo

10

A una solución de 0,11 M de alfa-carbolina sustituida en 4,6 en THF, a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte, se añadieron MeOH (en una relación MeOH/THF de 7:4) y NaOMe (15 equiv.) . La mezcla de reacción se dejó en agitación a 65 °C con un condensador de reflujo durante 1,6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se suspendió en un volumen mínimo de metanol, se trituró y se filtró, y el sólido se lavó con metanol, para producir los compuestos finales deseados. Cuando la trituración no fue capaz de proporcionar una pureza aceptable, el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice.

15

Procedimiento típico B: Acoplamiento de Suzuki

20

A una solución de 0,1 M de 9-bencenosulfonil-6-sustituido-4-cloro-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol en dioxano, a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.), el ácido borónico o el éster de pinacol (2 equiv.) y H<sub>2</sub>O mQ desgasificada (20 % del volumen de dioxano). Se colocó en un baño de aceite y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de agitar durante la noche a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (3 volúmenes) y después se filtró a través de Celita. La almohadilla de Celita se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O mQ. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se suspendió en un volumen mínimo de metanol, se trituró y se filtró, y el sólido se lavó con metanol.

25

30

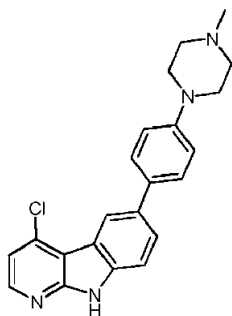
Ejemplo 1: 4-Cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol (R588)

El bloque de construcción A se desprotegió con el procedimiento típico A.

35

40

45



La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 57 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 5:2) δ = 8,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 4H), 2,75 - 2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 5:2) δ = 153,38 (Cq), 150,33 (Cq), 145,83 (CH), 139,15 (Cq), 138,79 (Cq), 134,48 (Cq), 134,23 (Cq), 128,46 (2 CH), 127,21 (CH), 121,36 (CH), 120,97 (Cq), 117,42 (2 CH), 116,49 (CH), 115,28 (Cq), 112,09 (CH), 55,22 (2 CH<sub>2</sub>), 49,27 (2 CH<sub>2</sub>), 45,70 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>Cl: 377,1528; encontrado: 377,1518.

50

55

Ejemplo 2: (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(2-fenilvinil)-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol (R500a)

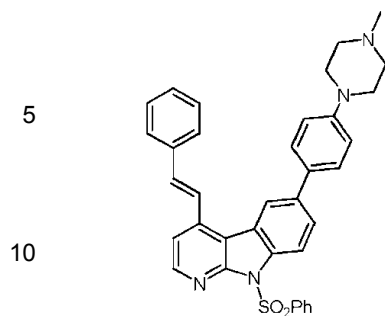
9-Bencenosulfonil-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(2-fenilvinil)-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol

60

El bloque de construcción A se sometió al procedimiento típico B para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 73 % como un sólido amarillo.

65

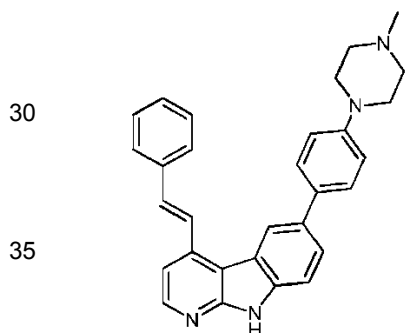




15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,58 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 2H), 7,85 (d,  $J$  = 16,2 Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J$  = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 6H), 7,36 (d,  $J$  = 16,4 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,36 - 3,23 (m, 4H), 2,67 - 2,56 (m, 4H), 2,38 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151,98 (C), 150,77 (C), 146,66 (CH), 141,64 (C), 138,93 (C), 137,31 (C), 136,74 (C), 136,33 (C), 135,78 (CH), 134,01 (CH), 132,00 (C), 129,20 (3 CH), 129,02 (2 CH), 128,03 (2 CH), 127,76 (2 CH), 127,31 (2 CH), 127,01 (CH), 124,08 (C), 123,49 (CH), 120,98 (CH), 116,37 (2 CH), 116,05 (C), 116,01 (CH), 115,27 (CH), 55,22 (2  $\text{C}_2$ ), 48,99 (2  $\text{CH}_2$ ), 46,33 ( $\text{CH}_3$ ), ESI-MS: 585,2  $m/z$ .

(E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol

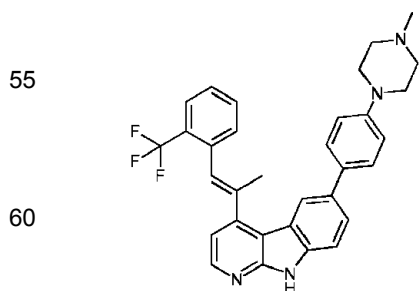
25 El 9-bencenosulfonil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol se sometió al procedimiento típico A para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 74 % como un sólido amarillo.



40  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,89 (s, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d,  $J$  = 16,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,70 (dd,  $J$  = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 4H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,39 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,24 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  = 153,02 (Cq), 149,90 (Cq), 146,01 (CH), 140,26 (Cq), 138,06 (Cq), 136,48 (Cq), 134,67 (CH), 132,33 (Cq), 131,75 (Cq), 129,06 (2 CH), 128,79 (CH), 127,31 (4 CH), 125,18 (CH), 124,21 (CH), 121,05 (Cq), 120,30 (CH), 115,83 (2 CH), 112,51 (Cq), 111,66 (CH), 111,43 (CH), 54,65 (2  $\text{CH}_2$ ), 48,08 (2  $\text{CH}_2$ ), 45,82 ( $\text{CH}_3$ ), HRMS (ESI): calculado, para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4$ : 445,2387; encontrado: 445,2378.

50 Los Ejemplos 3 al 32 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 2, a partir de los bloques de construcción A, B o C, consecuentemente.

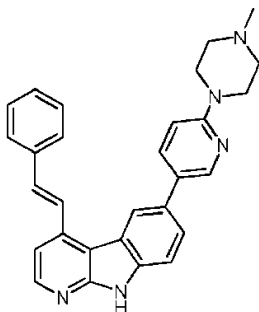
Ejemplo 3: (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-[1-(2-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol (R605)



65

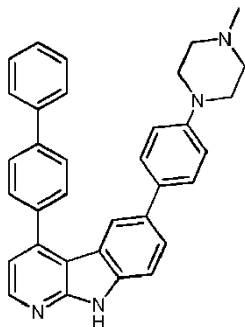
Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 89 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,47 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,41 - 3,23 (m, 4H), 2,78 - 2,61 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,9 (C), 150,0 (C), 148,2 (C), 146,0 (CH), 138,7 (C), 137,8 (C), 136,3 (d,  $J = 1,8$  Hz, C), 133,7 (C), 133,5 (C), 131,8 (CH), 131,1 (CH), 129,1 (q, 29,5 Hz, C), 128,0 (CH), 127,4 (CH), 127,1 (CH), 126,3 (q,  $J = 5,4$  Hz, CH), 126,0 (CH), 124,4 (q,  $J = 274,0$  Hz, C), 121,3 (C), 121,0 (CH), 116,6 (CH), 115,3 (CH), 113,5 (C), 111,4 (CH), 55,1 (2 $\text{CH}_2$ ), 49,0 (2 $\text{CH}_2$ ), 46,1 (N $\text{CH}_3$ ), 18,8 (CH $_3$ ); HRMS calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  527,2417 encontrado 527,2402.

Ejemplo 4: (E)-6-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R505)



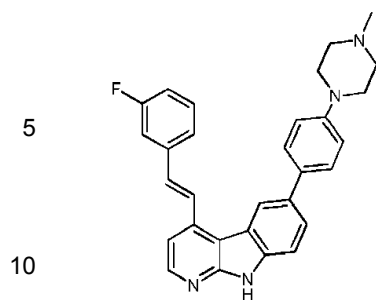
El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 61 % como un sólido marrón.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,92 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,70 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,38 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 2,23 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 157,98 (Cq), 152,99 (Cq), 146,05 (CH), 145,51 (CH), 140,32 (Cq), 138,16 (Cq), 136,44 (Cq), 136,03 (CH), 134,78 (CH), 129,62 (Cq), 128,97 (2 CH), 128,74 (CH), 127,39 (2 CH), 126,33 (Cq), 124,97 (CH), 124,13 (CH), 121,08 (Cq), 120,30 (CH), 112,37 (Cq), 111,73 (CH), 111,40 (CH), 107,18 (CH), 54,44 (2  $\text{CH}_2$ ), 45,87 (CH $_3$ ), 44,78 (2  $\text{CH}_2$ ), HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_5$ : 446,2339; encontrado: 446,2323.

Ejemplo 5: 4-Bifenil-4-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R510a)



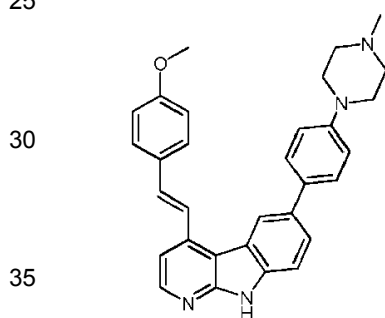
El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 88 % como un sólido beige.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12,01 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,90 - 7,76 (m, 5H), 7,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 4H), 2,45 - 2,39 (m, 4H), 2,20 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  = 152,77 (Cq), 149,75 (Cq), 146,18 (CH), 143,90 (Cq), 140,57 (Cq), 139,56 (Cq), 138,00 (Cq), 137,48 (Cq), 131,65 (Cq), 131,34 (Cq), 129,24 (2 CH), 129,11 (2 CH), 127,82 (CH), 127,01 (2 CH), 126,85 (2 CH), 126,82 (2 CH), 125,22 (CH), 120,37 (Cq), 119,08 (CH), 115,81 (CH), 115,64 (2 CH), 112,29 (Cq), 111,70 (CH), 54,54 (2  $\text{CH}_2$ ), 47,91 (2  $\text{CH}_2$ ), 45,74 (CH $_3$ ), HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_4$ : 495,2543; encontrado: 495,2543.

Ejemplo 6: (E)-4-[2-(3-Fluorofenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R511)



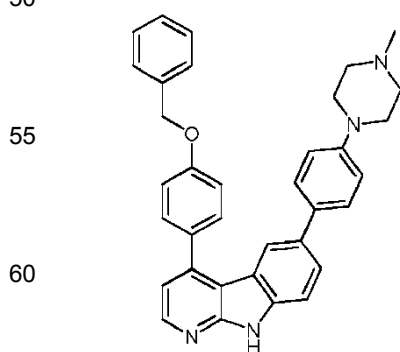
15 El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 81 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,90 (s, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d,  $J$  = 16,3 Hz, 1H), 7,74 (m 1H), 7,70 (dd,  $J$  = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dt,  $J$  = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (td,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,24 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  = 162,65 (d,  $J$  = 243,3 Hz, Cq), 152,95 (Cq), 149,84 (Cq), 145,96 (CH), 139,86 (Cq), 139,09 (d,  $J$  = 8,0 Hz, Cq), 138,02 (Cq), 133,41 (d,  $J$  = 2,4 Hz, CH), 132,27 (Cq), 131,72 (Cq), 130,84 (d,  $J$  = 8,4 Hz, CH), 127,31 (2 CH), 125,89 (CH), 125,21 (CH), 123,64 (d,  $J$  = 2,2 Hz, CH), 120,89 (Cq), 120,45 (CH), 115,72 (2 CH), 115,31 (d,  $J$  = 21,5 Hz, CH), 113,51 (d,  $J$  = 21,9 Hz, CH), 112,56 (Cq), 111,54 (CH), 111,53 (CH), 54,58 (2 CH<sub>2</sub>), 48,03 (2 CH<sub>2</sub>), 45,75 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>: 463,2293; encontrado: 463,2282.

25 Ejemplo 7: (E)-4-[2-(4-Metoxifenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R517)



40 El procedimiento de trituración en MeOH seguido por el mismo procedimiento en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 66 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,85 (s, 1H), 8,36 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 16,2 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,46 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 4H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  = 159,85 (Cq), 153,03 (Cq), 149,82 (Cq), 145,87 (CH), 140,59 (Cq), 137,94 (Cq), 134,29 (CH), 132,22 (Cq), 131,75 (Cq), 129,08 (Cq), 128,75 (2 CH), 127,44 (CH), 127,27 (2 CH), 121,66 (CH), 121,12 (Cq), 120,21 (CH), 115,78 (2 CH), 114,48 (2 CH), 114,21 (CH), 112,25 (Cq), 111,05 (CH), 55,28 (CH<sub>3</sub>), 54,62 (2 CH<sub>2</sub>), 48,05 (2 CH<sub>2</sub>), 45,78 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O: 475,2492; encontrado: 475,2475.

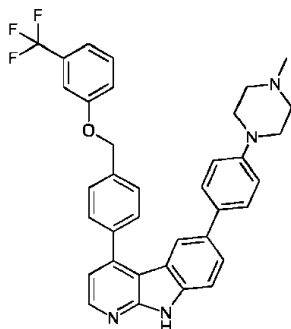
50 Ejemplo 8: 4-(4-Benciloxifenil)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R518)



65

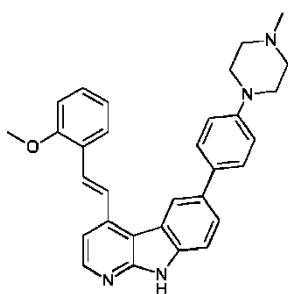
El procedimiento de trituración en MeOH seguido por el mismo procedimiento en tolueno produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 32 % como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) δ = 11,94 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 4H), 2,47 - 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO) δ = 158,89 (Cq), 152,80 (Cq), 149,73 (Cq), 146,08 (CH), 144,12 (Cq), 137,91 (Cq), 136,98 (Cq), 131,55 (Cq), 131,43 (Cq), 130,79 (Cq), 129,98 (2 CH), 128,46 (2 CH), 127,86 (CH), 127,71 (2 CH), 126,87 (2 CH), 125,05 (CH), 120,50 (Cq), 119,07 (CH), 115,88 (CH), 115,69 (2 CH), 115,08 (2 CH), 112,30 (Cq), 111,61 (CH), 69,43 (CH<sub>2</sub>), 54,57 (2 CH<sub>2</sub>), 47,97 (2 CH<sub>2</sub>), 45,75 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado, para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O: 525,5649; encontrado: 525,2640.

Ejemplo 9: 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-[4-(3-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R519)



El procedimiento de trituración en MeOH produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 87 % como un sólido verde oscuro. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12,00 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 5H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 158,78 (Cq), 152,81 (Cq), 149,80 (Cq), 146,28 (CH), 144,08 (Cq), 138,12 (d, J = 7,5 Hz, Cq), 137,33 (Cq), 131,69 (Cq), 131,42 (Cq), 130,87 (CH), 130,64 (Cq), 130,33 (Cq), 128,90 (2 CH), 128,24 (2 CH), 126,94 (2 CH), 125,30 (CH), 122,75 (Cq), 120,42 (Cq), 119,13 (d, J = 5,3 Hz, CH), 117,49 (d, J = 7,3 Hz, CH), 115,95 (CH), 115,74 (2 CH), 114,99 (CH), 112,40 (Cq), 111,83 (CH), 111,54 (d, J = 4,0 Hz, CH), 69,54 (CH<sub>2</sub>), 54,61 (2 CH<sub>2</sub>), 48,00 (2 CH<sub>2</sub>), 45,82 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado, para C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 593,2523; encontrado: 593,2526.

Ejemplo 10: (E)-4-(2-(2-Metoxifenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R520)

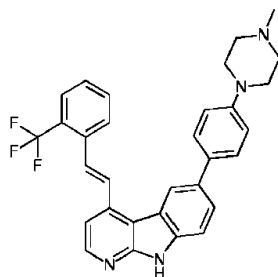


Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 66 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,88 (s, NH), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,6 (C), 153,1 (C), 149,9 (C), 146,0 (CH), 140,7 (C), 138,0 (C), 132,3 (C), 131,7 (C), 130,5 (CH), 130,0 (CH), 129,4 (CH), 127,3 (CH), 125,4 (CH), 125,1 (CH), 124,6 (C), 121,1 (C), 120,9 (CH), 120,0 (CH), 115,7 (CH), 112,3 (C), 111,7 (CH), 111,6 (CH), 110,8 (CH), 55,8 (CH<sub>3</sub>), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 475,2492 encontrado 475,2499.

Ejemplo 11: (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R521)

5



10

Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 78 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.

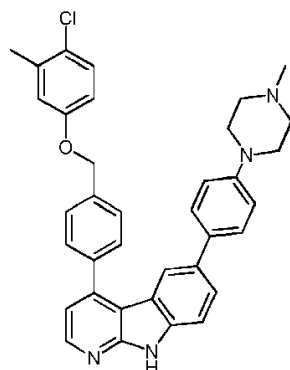
15

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11,96 (s, NH), 8,44 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,41 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  152,9 (C), 149,9 (C), 146,3 (CH), 139,4 (C), 138,1 (C), 134,9 (d,  $J = 1,6$  Hz, C), 133,2 (CH), 132,3 (C), 131,6 (C), 129,2 (CH), 129,1 (q,  $J = 2,8$  Hz, CH), 128,8 (CH), 128,2 (CH), 127,3 (CH), 126,4 (q,  $J = 29,2$  Hz, C), 126,1 (q,  $J = 6,1$  Hz, CH), 125,4 (CH), 124,4 (q,  $J = 27,2$  Hz, C), 120,7 (C), 120,3 (CH), 115,7 (CH), 112,6 (C), 111,7 (CH), 111,4 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 513,2261 encontrado 513,2273.

20

Ejemplo 12: 4-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoximetil)-fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R522)

25



30

35

40

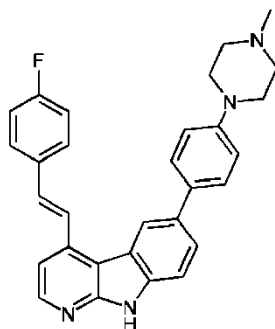
El procedimiento de trituración en MeOH produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 66 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12,00 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,65 (dd,  $J = 8,7, 1,2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,13 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,93 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 4H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 157,16 (Cq), 152,75 (Cq), 149,77 (Cq), 146,19 (CH), 144,03 (Cq), 138,01 (Cq), 137,95 (Cq), 137,65 (Cq), 136,58 (Cq), 131,61 (Cq), 131,37 (Cq), 129,52 (2 CH), 128,80 (2 CH), 127,99 (2 CH), 126,87 (2 CH), 125,20 (CH), 124,83 (Cq), 120,36 (Cq), 119,06 (CH), 117,76 (2 CH), 115,68 (2 CH), 113,92 (CH), 112,35 (Cq), 69,25 (CH<sub>2</sub>), 54,60 (2 CH<sub>2</sub>), 47,98 (2 CH<sub>2</sub>), 45,80 (CH<sub>3</sub>), 19,84 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O: 573,2416; encontrado: 573,2424.

45

50

Ejemplo 13: (E)-4-(2-(4-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R527)

55

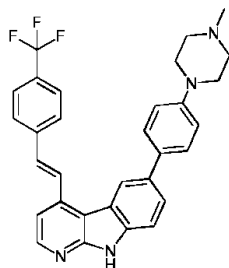


60

65

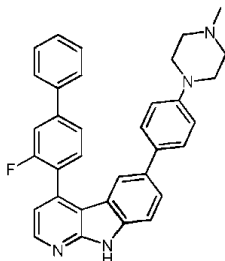
Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 74 % después de la trituration del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11,88 (s, NH), 8,39 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 16,3 Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J$  = 8,7, 5,7 Hz, 2H), 7,70 (dd,  $J$  = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 16,1 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  162,3 (d,  $J$  = 246,4 Hz, C), 153,0 (C), 149,8 (C), 145,9 (CH), 140,2 (C), 138,0 (C), 133,4 (CH), 133,1 (d,  $J$  = 3,0 Hz, C), 132,2 (C), 131,7 (C), 129,3 (d,  $J$  = 8,3 Hz, CH), 127,3 (CH), 125,1 (CH), 124,1 (d,  $J$  = 2,3 Hz, CH), 121,0 (C), 120,3 (CH), 115,9 (d,  $J$  = 21,7 Hz, CH), 115,8 (CH), 112,4 (C), 111,5 (CH), 111,3 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,1 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 463,2293 encontrado 463,2282.

Ejemplo 14: (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R528)



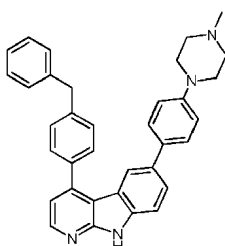
Se obtuvo un sólido marrón con un rendimiento del 83 % después de la trituration del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,92 (s, NH), 8,42 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (d,  $J$  = 16,3 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,57 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  153,0 (C), 149,8 (C), 146,0 (CH), 140,5 (C), 139,6 (C), 138,1 (C), 133,0 (CH), 132,3 (C), 131,6 (C), 128,4 (q,  $J$  = 31,3 Hz, C), 127,9 (CH), 127,3 (CH), 127,0 (CH), 125,8 (q,  $J$  = 3,5 Hz, CH), 125,3 (CH), 124,3 (q,  $J$  = 271,8 Hz, C), 120,8 (C), 120,4 (CH), 115,8 (CH), 112,6 (C), 111,6 (q,  $J$  = 10,0 Hz, CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 513,2261 encontrado 513,2248..

Ejemplo 15: 4-(3-Fluoro-bifenil-4-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R532)



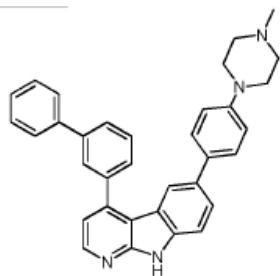
El procedimiento de trituration en MeOH produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 89 % como un sólido amarillo oscuro.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12,06 (s, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 4H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 4H), 2,20 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 159,17 (d,  $J$  = 247,4 Hz, Cq), 152,78 (Cq), 149,84 (Cq), 146,29 (CH), 142,50 (Cq), 139,84 (Cq), 139,72 (d,  $J$  = 8,0 Hz, Cq) 138,11 (Cq), 134,66 (Cq), 131,77 (Cq), 131,31 (Cq), 131,17 (d,  $J$  = 3,9 Hz, CH), 128,96 (CH), 128,93 (CH), 128,86 (2 CH), 128,79 (CH), 128,76 (CH), 128,74 (CH), 128,25 (2 CH), 126,87 (CH), 125,39 (d,  $J$  = 5,7 Hz, CH), 120,16 (Cq), 119,04 (CH), 115,73 (CH), 115,69 (CH), 112,23 (Cq), 111,88 (CH), 54,58 (2 CH<sub>2</sub>), 47,93 (2 CH<sub>2</sub>), 45,78 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>: 513,2449; encontrado: 513,2435.

Ejemplo 16: 4-(4-Bencilfenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R533)



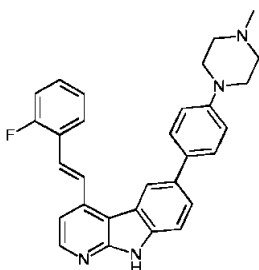
El procedimiento de trituración en MeOH produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 78 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,95 (s, 1H), 8,43 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,53 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 6H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,09 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 152,75 (Cq), 149,67 (Cq), 146,13 (CH), 144,30 (Cq), 142,04 (Cq), 141,28 (Cq), 137,96 (Cq), 136,06 (Cq), 131,37 (Cq), 131,23 (Cq), 129,13 (2 CH), 128,73 (3 CH), 128,51 (3 CH), 126,68 (2 CH), 125,97 (CH), 124,93 (CH), 120,44 (Cq), 119,03 (CH), 115,72 (CH), 115,66 (2 CH), 112,40 (Cq), 111,65 (CH), 54,59 (2 CH<sub>2</sub>), 48,01 (2 CH<sub>2</sub>), 45,79 (CH<sub>3</sub>), 40,92 (CH<sub>2</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>: 509,2700; encontrado: 509,2688.

10 Ejemplo 17: 4-Bifenil-3-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R534)



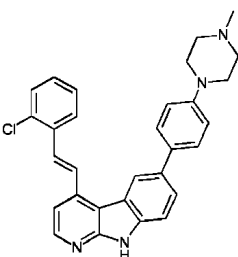
El procedimiento de trituración en MeOH produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 60 % como un sólido beige.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12,01 (s, 1H), 8,49 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (dd,  $J$  = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,21 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 152,86 (Cq), 149,67 (Cq), 146,32 (CH), 144,13 (Cq), 140,63 (Cq), 139,79 (Cq), 138,87 (Cq), 138,06 (Cq), 131,59 (Cq), 131,16 (Cq), 129,71 (CH), 129,07 (2 CH), 127,83 (CH), 127,67 (CH), 127,36 (CH), 127,19 (CH), 126,96 (2 CH), 126,76 (2 CH), 125,12 (CH), 120,36 (Cq), 119,17 (CH), 115,80 (CH), 115,59 (2 CH), 112,31 (Cq), 111,77 (CH), 54,55 (2 CH<sub>2</sub>), 47,96 (2 CH<sub>2</sub>), 45,78 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>: 495,2543; encontrado: 495,2540.

35 Ejemplo 18: (E)-4-(2-(2-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R542)



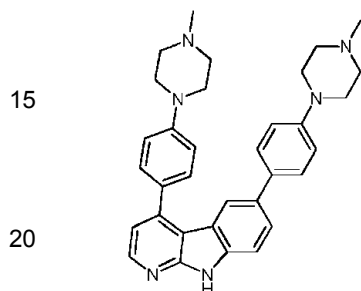
45 Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 74 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11,93 (s, NH), 8,41 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d,  $J$  = 16,4 Hz, 1H), 7,97 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J$  = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 16,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  160,4 (d,  $J$  = 249,5 Hz, C), 153,0 (C), 149,9 (C), 146,1 (CH), 139,8 (C), 138,1 (C), 132,3 (C), 131,6 (C), 130,4 (d,  $J$  = 8,6 Hz, CH), 129,4 (d,  $J$  = 3,5 Hz, CH), 127,3 (d,  $J$  = 7,5 Hz, CH), 127,2 (CH), 125,2 (CH), 125,1 (d,  $J$  = 2,9 Hz, CH), 124,0 (d,  $J$  = 11,2 Hz, C), 120,9 (C), 120,0 (CH), 116,2 (d,  $J$  = 21,4 Hz), 115,8 (CH), 112,5 (C), 111,7 (CH), 111,1 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 463,2293 encontrado 463,2275.

55 Ejemplo 19: (E)-4-(2-(2-Clorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R543)



Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 77 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11,95 (s, NH), 8,42 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 16,2 Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J$  = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 16,1 Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J$  = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,42 (td,  $J$  = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,03 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  153,0 (C), 149,9 (C), 146,2 (CH), 139,7 (C), 138,1 (C), 134,1 (C), 132,7 (C), 132,3 (C), 131,6 (C), 130,2 (CH), 130,0 (CH), 129,9 (CH), 128,1 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 127,3 (CH), 125,3 (CH), 120,8 (C), 120,3 (CH), 115,7 (CH), 112,6 (C), 111,7 (CH), 111,6 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 479,1997 encontrado 479,1983..

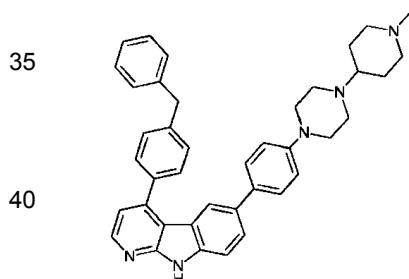
10 Ejemplo 20: 4,6-Bis-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R556)



25 El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 76 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,90 (s, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 8H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,47 - 2,41 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 152,79 (Cq), 151,09 (Cq), 149,56 (Cq), 145,80 (CH), 144,45 (Cq), 137,76 (Cq), 131,38 (Cq), 131,29 (Cq), 129,20 (2 CH), 127,87 (Cq), 126,70 (2 CH), 124,61 (CH), 120,59 (Cq), 119,06 (CH), 115,50 (2 CH), 115,45 (CH), 114,71 (2 CH), 112,21 (Cq), 111,30 (CH), 54,39 (2 CH<sub>2</sub>), 54,26 (2 CH<sub>2</sub>), 47,88 (2 CH<sub>2</sub>), 47,58 (2 CH<sub>2</sub>), 45,55 (CH<sub>3</sub>), 45,53 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>: 517,3074; encontrado: 517,3058.

30

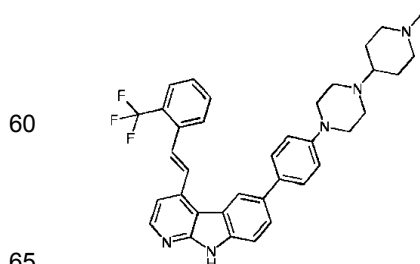
Ejemplo 21: 4-(4-Bencilfenil)-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R559)



45 Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 77 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,79 (s, 1H), 8,43 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 3H), 7,54 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m,  $J$  = 17,6, 7,7 Hz, 6H), 7,22 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 6,90 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 4H), 2,81 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 4H), 2,17 (s, 4H), 1,91 (t,  $J$  = 11,2 Hz, 2H), 1,77 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 2H), 1,48 (ddd,  $J$  = 14,6, 11,9, 3,1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  152,6 (C), 149,5 (C), 145,8 (CH), 144,1 (C), 141,7 (C), 140,9 (C), 137,8 (C), 135,9 (C), 131,2 (C), 131,0 (C), 128,8 (CH), 128,4 (CH), 128,4 (CH), 128,2 (CH), 126,4 (CH), 125,7 (CH), 124,6 (CH), 120,3 (C), 118,8 (CH), 115,4 (CH), 115,3 (CH), 112,3 (C), 111,3 (CH), 60,4 (CH), 54,5 (2CH<sub>2</sub>), 48,5 (2CH<sub>2</sub>), 48,4 (2CH<sub>2</sub>), 45,5 (NCH<sub>3</sub>), 40,7 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (2CH<sub>2</sub>); HRMS calculado para C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 592,3435 encontrado 592,3418.

50

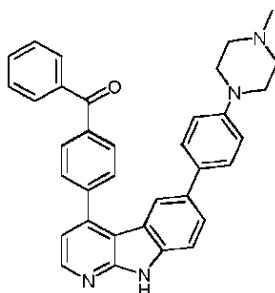
55 Ejemplo 22: (E)-6-(4-(4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R566)





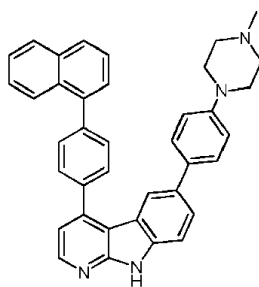
Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 73 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 16,2, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 2,80 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 4H), 2,22 (dt, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,92 (td, *J* = 11,6, 2,0 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,49 (ddd, *J* = 15,1, 11,9, 3,6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 152,7 (C), 149,5 (C), 145,7 (CH), 139,0 (C), 137,8 (C), 134,7 (d, *J* = 1,6 Hz, C), 132,4 (CH), 132,1 (C), 131,2 (C), 128,9 (d, *J* = 2,1 Hz, CH), 128,9 (CH), 128,2 (CH), 127,7 (CH), 126,7 (CH), 126,2 (q, *J* = 29,1 Hz, C), 125,6 (q, *J* = 5,3 Hz, CH), 124,8 (CH), 124,0 (q, *J* = 274,0 Hz, C), 120,5 (C), 119,6 (CH), 115,2 (CH), 112,3 (C), 111,2 (CH), 111,1 (CH), 60,3 (CH), 54,3 (2CH<sub>2</sub>), 48,3 (2CH<sub>2</sub>), 48,3 (2CH<sub>2</sub>), 45,2 (NCH<sub>3</sub>), 27,6 (2CH<sub>2</sub>); HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 596,2996 encontrado 596,2977.

Ejemplo 23: (4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)-metanona (R571)



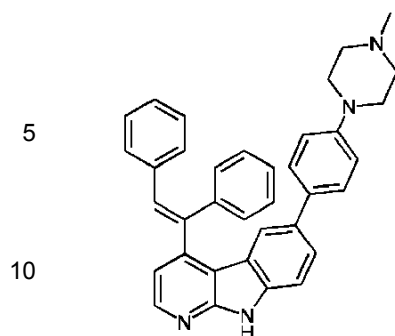
El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 54 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,84 - 7,71 (m, 5H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 4H), 2,87 - 2,49 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 197,58 (CO), 152,79 (Cq), 150,16 (Cq), 145,49 (CH), 144,97 (Cq), 143,65 (Cq), 138,90 (Cq), 138,03 (Cq), 137,80 (Cq), 134,02 (Cq), 133,38 (CH), 133,33 (Cq), 130,96 (2 CH), 130,60 (2 CH), 129,30 (2 CH), 128,96 (2 CH), 128,01 (2 CH), 126,66 (CH), 121,09 (Cq), 120,62 (CH), 117,13 (2 CH), 116,37 (CH), 114,52 (Cq), 112,11 (CH), 55,22 (2 CH<sub>2</sub>), 49,57 (2 CH<sub>2</sub>), 45,95 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O: 523,2492; encontrado: 523,2490.

Ejemplo 24: 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(4-naftalen-1-il-fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R590)



El compuesto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 99:1 hasta 95:5) con un rendimiento del 40 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 4H), 2,42 - 2,34 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152,00 (Cq), 149,22 (Cq), 145,45 (Cq), 144,55 (CH), 141,05 (Cq), 139,29 (Cq), 138,05 (Cq), 137,38 (Cq), 133,63 (Cq), 133,32 (Cq), 132,27 (Cq), 131,27 (Cq), 130,00 (2 CH), 128,30 (2 CH), 128,04 (CH), 127,62 (CH), 127,09 (2 CH), 126,68 (CH), 125,97 (CH), 125,44 (2 CH), 125,38 (CH), 125,04 (CH), 120,69 (Cq), 119,99 (CH), 116,39 (2 CH), 115,73 (CH), 114,17 (Cq), 111,16 (CH), 54,40 (2 CH<sub>2</sub>), 48,42 (2 CH<sub>2</sub>), 45,06 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>: 545,2700; encontrado: 545,2690.

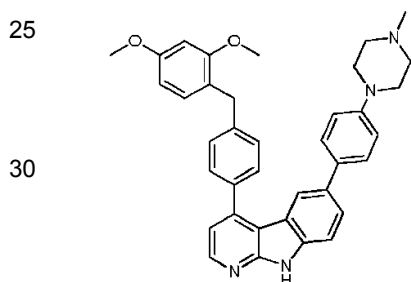
Ejemplo 25: (E)-4-(1,2-Difenilvinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R593)



15 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 97:3 a 90:10) para producir el producto deseado con un rendimiento del 74 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,33 (s, NH), 8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 10H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153,5 (C), 145,0 (C), 148,2 (C), 145,1 (CH), 139,2 (C), 139,0 (C), 138,2 (C), 136,8 (C), 133,1 (C), 132,8 (C), 132,6 (CH), 130,2 (CH), 129,8 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 125,6 (CH), 121,6 (C), 121,1 (CH), 116,9 (CH), 116,3 (CH), 114,8 (C), 111,4 (CH), 55,2 (CH<sub>2</sub>), 49,1 (CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,2700 encontrado 521,2690.

20

Ejemplo 26: 4-[4-(2,4-Dimetoxibencil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R596)

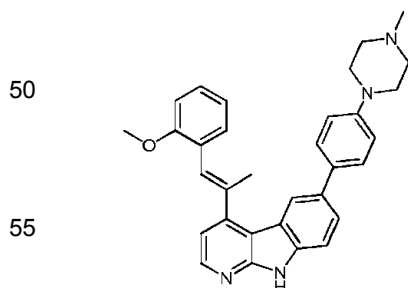


35 El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 70 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,58 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 4H), 7,11 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,51 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,40 - 3,24 (m, 4H), 2,81 - 2,62 (m, 4H), 2,44 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159,62 (Cq), 158,37 (Cq), 153,07 (Cq), 149,71 (Cq), 146,01 (Cq), 145,44 (CH), 142,39 (Cq), 137,93 (Cq), 136,28 (Cq), 133,45 (Cq), 132,67 (Cq), 130,63 (CH), 129,28 (2 CH), 128,82 (2 CH), 127,69 (2 CH), 125,78 (CH), 122,08 (Cq), 121,53 (Cq), 120,67 (CH), 116,75 (CH), 116,61 (2 CH), 114,17 (Cq), 111,37 (CH), 104,31 (CH), 98,69 (CH), 55,56 (CH<sub>3</sub>), 55,54 (CH<sub>3</sub>), 54,99 (2 CH<sub>2</sub>), 48,80 (2 CH<sub>2</sub>), 45,88 (CH<sub>3</sub>), 35,31 (CH<sub>2</sub>), HRMS (ESI): calculado, para  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$ : 569,2911; encontrado: 569,2912.

40

45

Ejemplo 27: (E)-4-[1-(2-Metoxifenil)-prop-1-en-2-il]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R604)



60 Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 46 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,34 - 3,20 (m, 4H), 2,65 (d,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 2,41 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H), 2,40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,7 (C), 153,4 (C), 150,1 (C), 149,7 (C), 145,3 (CH), 138,0 (C), 135,2 (C), 133,7 (C), 133,0 (C), 130,3 (CH), 128,7 (CH), 128,0 (CH), 126,8 (CH), 126,2 (C), 125,7 (CH), 121,7 (C), 121,4 (CH), 120,2 (CH), 116,5 (CH), 115,0 (CH), 113,6 (C), 111,3 (CH), 110,6 (CH),

65

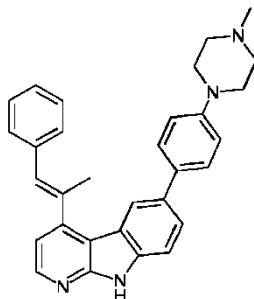
55,2 (OCH<sub>3</sub>), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 49,3 (2CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>3</sub>), 19,1 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 489,2649 encontrado 489,2635.

Ejemplo 28: (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilprop-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol (R569)

5

10

15



El residuo bruto se purificó sobre cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2 a 95:5) y después se trituró en MeOH para dar sólo el regioisómero deseado como un sólido amorfo incoloro con un rendimiento del 64 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 6H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 4H), 2,65 - 2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,24 (C), 150,20 (C), 149,55 (C), 145,62 (CH), 137,88 (C), 137,40 (C), 135,60 (C), 133,19 (C), 133,17 (C), 130,81 (CH), 129,26 (CH), 128,60 (CH), 127,84 (CH), 127,26 (CH), 125,74 (CH), 121,52 (C), 120,98 (CH), 116,41 (CH), 115,07 (CH), 113,47 (C), 111,42 (CH), 55,27 (CH<sub>2</sub>), 49,22 (CH<sub>2</sub>), 46,33 (NCH<sub>3</sub>), 19,03 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 459,2543 encontrado 459,2522.

20

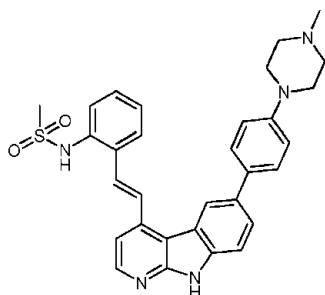
25

Ejemplo 29: N-[(E)-2-(2-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (R589)

30

35

40



El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 43 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 7:2) δ = 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,93 - 7,71 (m, 4H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,64 - 2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 538,2271; encontrado: 538,2270.

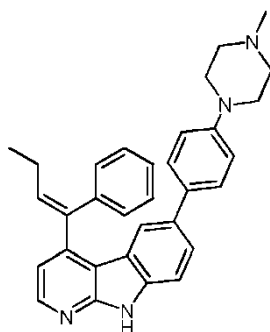
45

Ejemplo 30: (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(1-fenil-but-1-enil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R594)

50

55

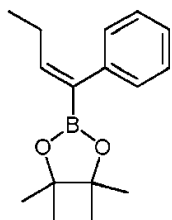
60



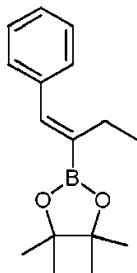
Mezcla A: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-fenil-but-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano y 2-(1-Bencilideno-propil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

65

5



52 / 48



10

15

20

25

En un tubo sellado, se introdujeron el alquino aromático (150 mg, 1 eq) y pinacol borano (2,5 eq). El tubo se agitó a 100 ° C durante 65 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc. Después, la fase orgánica se lavó con una mezcla 1/1 de salmuera/agua (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío. El residuo bruto oleoso se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/DCM 75:25) y produjo la mezcla 52:48 de regioisómeros como un aceite incoloro con un rendimiento del 80 %. Compuesto principal (extrapolado de la mezcla 52:48); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,16 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (s, 12H), 1,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150,0 (CH), 140,3 (C), 129,1 (CH), 128,2 (CH), 126,0 (CH), 83,6 (C), 24,9 (CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>); Compuesto menor (extrapolado de la mezcla 52:48); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 2,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,5 (CH), 138,0 (C), 129,1 (CH), 127,9 (CH), 127,2 (CH), 83,5 (C), 24,9 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 14,8 (CH<sub>3</sub>); MS (ESI) *m/z*: 259,0 [M+H]<sup>+</sup>, 281,0 [M+Na]<sup>+</sup>.

(E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(1-fenil-but-1-enil)-9H-pirido[2,3-b]indol

30

La mezcla A anterior se sometió al procedimiento típico B. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 97:3 a 90:10) para producir una mezcla de regioisómeros con un rendimiento químico del 59 % como un sólido blanco. Después de la desprotección según el procedimiento típico A, se obtuvo el regioisómero puro de interés después de la trituración del sólido blanco en MeOH y filtración.

35

40

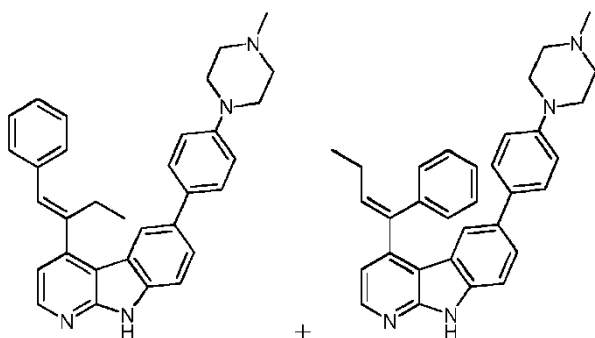
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 4,3 Hz, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 4H), 2,70 - 2,60 (m, 4H), 2,53 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,3 (s), 150,0 (s), 148,1 (s), 145,3 (CH), 139,1 (s), 138,1 (s), 137,8 (s), 136,1 (CH), 133,6 (s), 133,1 (s), 129,7 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 127,5 (CH), 125,8 (CH), 121,7 (s), 121,3 (CH), 117,5 (CH), 116,4 (CH), 114,4 (s), 111,2 (CH), 55,2 (CH<sub>2</sub>), 49,1 (CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 14,5 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 473,2700 encontrado 473,2709

Ejemplo 31: Mezcla de 62:38 de (E)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilbut-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol y (E)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilbut-1-en-1-il)-9H-pirido[2,3-b]indol (R595)

45

50

55



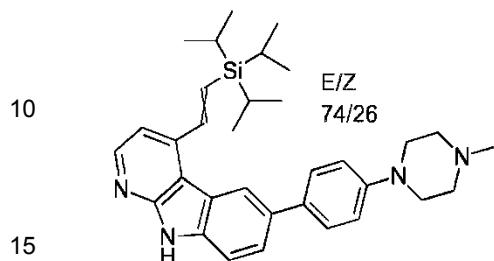
60

65

Después de la trituración de la mezcla A en el ejemplo 30, la fase de MeOH se llevó hasta la sequedad. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,59 (s, 1,02H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,51H), 8,43 - 8,39 (m, 0,91H), 8,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 0,37H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 0,62H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 0,43H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,64H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 0,50H), 7,51 - 7,42 (m, 4,32H), 7,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 1,96H), 7,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,61H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 0,83H), 6,98-6,92 (m, 1,93H), 6,87 (s, 0,61H), 6,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 0,35H), 3,37 - 3,22 (m, 4,06H), 2,94 (q, *J* = 7,5 Hz, 1,19H), 2,72 - 2,60 (m, 4,21H), 2,53 (qu, *J* = 7,5 Hz, 0,82H), 2,41 (s, 3,15H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1,19H), 1,08 (t, *J* = 327,5 Hz, 1,80H).

La proporción 62/38 se determinó después de promediar la relación de integración de señales a 1,11 ppm y 1,00 ppm (protones CH<sub>3</sub>); y también a 6,20 ppm y 6,87 ppm (protones vinílicos). La composición regioisómera se determinó por <sup>1</sup>H NMR.

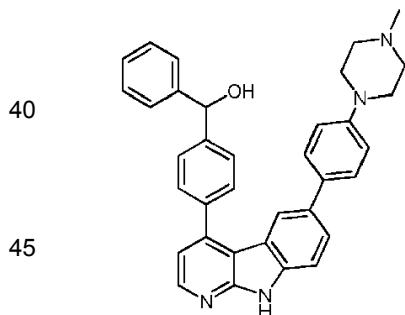
5 Ejemplo 32: (E) y (Z)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(trisisopropilsilil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol R(607)



20 El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2 a 94:6) para producir, con un 45 % de rendimiento, la mezcla de isómeros E/Z en relación 74:26 como un sólido amorfo amarillento. Compuesto principal (extrapolado a partir de una mezcla 74:26) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 3,38 - 3,23 (m, 4H), 2,75 - 2,59 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,38 - 1,26 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 18H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,5 (C), 150,1 (C), 145,4 (CH), 142,7 (C), 141,9 (CH), 138,1 (C), 133,4 (C), 133,4 (C), 132,6 (CH), 127,9 (CH), 125,7 (CH), 121,9 (C), 121,4 (CH), 116,5 (CH), 113,7 (C), 111,9 (CH), 111,6 (CH), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 49,1 (2CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>3</sub>), 19,0 (6CH<sub>3</sub>), 11,2 (3CH),

25 Compuesto menor (extrapolado a partir de una mezcla 74:26) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,41 - 3,21 (m, 4H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 3H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 18H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,6 (C), 150,1 (C), 145,0 (CH), 144,5 (C), 144,2 (CH), 137,9 (C), 133,6 (C), 133,6 (C), 132,2 (CH), 128,1 (CH), 125,9 (CH), 122,1 (C), 121,5 (CH), 116,5 (CH), 114,9 (CH), 114,3 (C), 111,3 (CH), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 49,1 (2CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>3</sub>), 19,0 (6CH<sub>3</sub>), 12,4 (3CH); HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 525,3408 encontrado 525,3390.

35 Ejemplo 33: (4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)-fenil-metanol (R570)

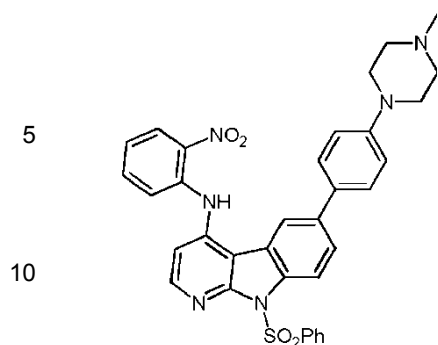


50 A una solución de R571 (Ejemplo 23) (12 mg, 0,023 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:2 (0,7 ml), se añadió NaBH<sub>4</sub> (2 mg, 0,046 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (0,3 ml), se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se lavó dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad, para producir el compuesto deseado (12 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 4H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 4H), 2,58 - 2,45 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152,76 (Cq), 149,98 (Cq), 146,34 (Cq), 145,65 (Cq), 145,25 (CH), 144,77 (Cq), 138,74 (Cq), 138,04 (Cq), 134,06 (Cq), 132,94 (Cq), 129,15 (2 CH), 128,87 (2 CH), 127,83 (2 CH), 127,75 (CH), 127,31 (4 CH), 126,20 (CH), 121,41 (Cq), 120,65 (CH), 117,18 (2 CH), 116,67 (CH), 114,73 (Cq), 111,89 (CH), 75,97 (CH), 55,21 (2 CH<sub>2</sub>), 49,29 (2 CH<sub>2</sub>), 45,89 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O: 525,2649; encontrado: 525,2653.

Ejemplo 34: {6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-(2-nitro-fenil)-amina (R548)

9-Bencenosulfonil-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido-[2,3-b]indol-4-amina

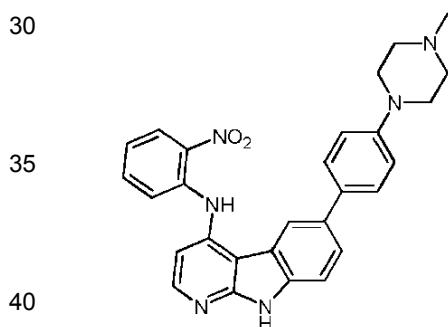
65



15 En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se colocaron la carbolina sustituida en 6 (1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq), 2-nitro-anilina (1,3 eq), X-fos (0,16 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,08 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujo t-BuOH para obtener una suspensión de 0,05 M (se utilizaron disolventes desgasificados). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y diluir con EtOAc, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 69 % después de la trituración del

20 producto bruto en MeOH y filtración. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 5H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,35 - 3,19 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,1 (C), 150,7 (C), 147,7 (CH), 142,5 (C), 138,8 (C), 138,5 (C), 137,5 (C), 136,3 (C), 135,9 (C), 135,8 (CH), 134,1 (CH), 131,4 (C), 129,1 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 127,0 (CH), 126,7 (CH), 122,5 (C), 121,1 (CH), 119,4 (CH), 118,5 (CH), 116,4 (CH), 115,2 (CH), 110,0 (C), 109,0 (CH), 55,1 (CH<sub>2</sub>), 48,9 (CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH<sub>3</sub>); MS (ESI) *m/z*: 310,1 [M+2H]<sup>2+</sup>, 619,2 [M+H]<sup>+</sup>.

{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-(2-nitro-fenil)-amina (R548)



45 La 9-bencenosulfonil-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina se sometió al procedimiento típico A anterior.

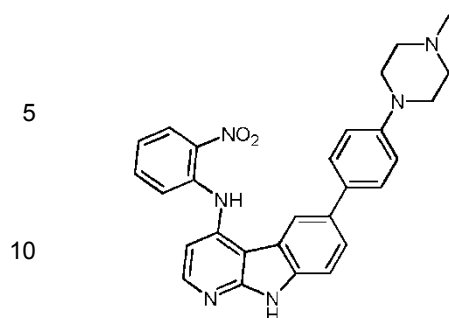
El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 69 % como un sólido marrón. , <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) δ = 11,92 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154,0 (C), 149,8 (C), 147,1 (CH), 142,5 (C), 138,1 (C), 137,2 (C), 137,1 (C), 135,8 (CH), 131,9 (C), 131,2 (C), 127,0 (CH), 126,3 (CH), 124,4 (CH), 121,3 (CH), 120,4 (CH), 119,8 (C), 119,0 (CH), 115,6 (CH), 111,3 (CH), 106,1 (C), 105,8 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,0 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 479,2195; encontrado: 479,2137.

55 Los Ejemplos 35 y 36 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 34, a partir de los bloques de construcción A o C, consecuentemente.

Ejemplo 35: 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(3-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R547)

60

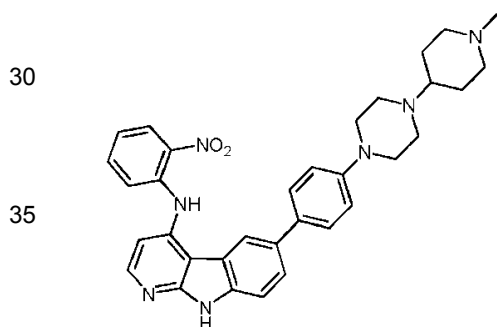
65



15 Se obtuvo un sólido amarillo brillante con un rendimiento del 57 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, NH), 9,20 (s, NH), 8,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (ft, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 154,2 (C), 149,7 (C), 148,6 (C), 147,0 (CH), 144,5 (C), 143,5 (C), 136,9 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 130,5 (CH), 127,1 (CH), 125,5 (CH), 123,9 (CH), 120,3 (CH), 120,2 (C), 116,0 (CH), 115,6 (CH), 113,5 (CH), 110,9 (CH), 104,9 (C), 103,5 (CH), 54,6 (CH<sub>2</sub>), 48,1 (CH<sub>2</sub>), 45,8 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 479,2190 encontrado 479,2182.

25 Ejemplo 36: 6-(4-(4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina (R567)



45 Se obtuvo un sólido rojo oscuro con un rendimiento del 91 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 4H), 2,15 (s, 4H), 1,86 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,43 (ddd, *J* = 15,3, 11,8, 3,1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154,03 (s), 149,84 (s), 147,14 (CH), 142,49 (s), 138,11 (s), 137,20 (s), 137,09 (s), 135,77 (CH), 131,93 (s), 131,23 (s), 126,98 (CH), 126,33 (CH), 124,37 (CH), 121,33 (CH), 120,48 (CH), 119,82 (s), 119,04 (CH), 115,54 (CH), 111,34 (CH), 106,03 (s), 105,70 (CH), 60,62 (CH), 54,74 (2CH<sub>2</sub>), 48,76 (2CH<sub>2</sub>), 48,49 (2CH<sub>2</sub>), 45,76 (NCH<sub>3</sub>), 27,87 (2CH<sub>2</sub>); HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+2H]<sup>2+</sup> 281,6499 encontrado 281,6496.

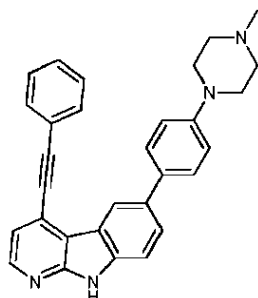
50 Ejemplo 37: 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-feniletinil-9H-pirido[2,3-b]indol (R523)

55 9-Bencenosulfonil-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-feniletinil-9H-pirido[2,3-b]indol.

El bloque de construcción A se colocó en un tubo de Schlenk, seguido por la adición de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (0,08 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,16 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 equiv.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces más). Acetonitrilo anhidro (para una concentración de 0,08 M de 1) y después se inyectó el alquino (1,3 equiv.). se inyectó. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H<sub>2</sub>O mQ (1 ml). Se diluyó con EtOAc (3 volúmenes) y se filtró a través de Celita, la almohadilla de Celita se lavó 5 veces con EtOAc (10 ml). El filtrado se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O/salmuera 1:1 (50 ml), se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se suspendió en un volumen mínimo de metanol, se trituró y se filtró, y el sólido se lavó con metanol, para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 82 % como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,61 - 8,48 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,82 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 4H), 7,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,44 - 3,26 (m, 4H), 2,83 - 2,65 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150,76 (Cq), 146,33 (CH), 138,75 (Cq), 137,04 (Cq), 136,67 (Cq), 134,09 (CH), 132,07 (Cq, 2 CH), 131,81 (Cq), 129,72 (CH), 129,06 (2 CH), 128,78 (2 CH), 127,92 (2 CH), 127,64 (2 CH), 127,42 (CH), 124,96 (Cq), 123,55 (Cq), 122,06 (Cq), 121,64 (CH), 120,20 (CH), 118,41 (Cq), 116,27 (2 CH), 115,03 (CH), 98,92 (Cq), 85,93 (Cq), 55,12 (2 CH<sub>2</sub>), 48,94 (2 CH<sub>2</sub>), 46,22 (CH<sub>3</sub>), ESI-MS: 583,2 *m/z*.

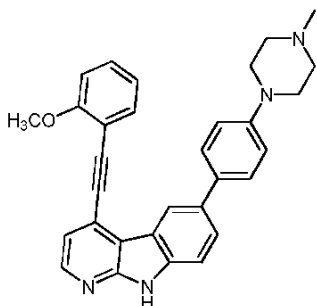
6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-feniletinil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol



El 9-bencenosulfonil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-feniletinil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol se sometió al procedimiento típico A. El procedimiento de trituración en MeOH produjo el producto deseado con un rendimiento del 81 % como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) δ = 12,07 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 6H), 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 152,27 (Cq), 149,85 (Cq), 145,83 (CH), 137,99 (Cq), 132,28 (Cq), 131,46 (2 CH), 131,23 (Cq), 129,68 (CH), 128,97 (2 CH), 126,94 (2 CH), 125,66 (CH), 122,62 (Cq), 121,43 (Cq), 120,52 (Cq), 118,69 (CH), 116,77 (CH), 115,58 (2 CH), 114,46 (Cq), 111,68 (CH), 96,75 (Cq), 86,54 (Cq), 54,42 (2 CH<sub>2</sub>), 47,87 (2 CH<sub>2</sub>), 45,54 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>: 443,2230; encontrado: 443,2247.

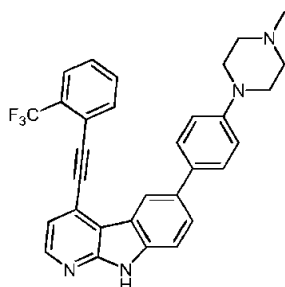
Los Ejemplos 38 al 43 a continuación se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 37.

Ejemplo 38: 4-(2-Metoxifeniletinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol (R538)



El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 79 % como un polvo marrón. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12,04 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 - 3,13 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 160,11 (Cq), 152,41 (Cq), 149,97 (Cq), 145,92 (CH), 137,99 (Cq), 133,52 (CH), 132,58 (Cq), 131,66 (Cq), 131,61 (CH), 127,30 (2 CH), 126,06 (CH), 123,21 (Cq), 120,80 (CH), 120,66 (Cq), 119,08 (CH), 117,11 (CH), 115,74 (2 CH), 114,35 (Cq), 111,64 (2 CH), 110,46 (Cq), 94,13 (Cq), 90,28 (Cq), 55,86 (CH<sub>3</sub>), 54,61 (2 CH<sub>2</sub>), 48,10 (2 CH<sub>2</sub>), 45,84 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O: 473,2336; encontrado: 473,2332.

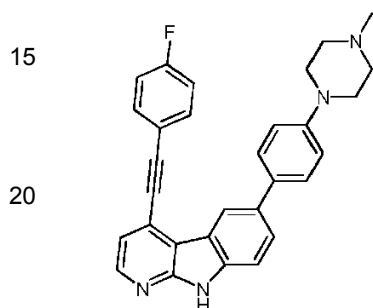
Ejemplo 39: 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-4-(2-trifluorometil-feniletinil)-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol (R539)





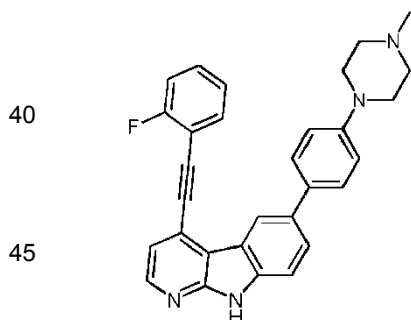
El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 71 % como un sólido naranja. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ = 11,98 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 2H), 7,76 - 7,70 (m, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 5H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 152,29 (Cq), 149,80 (Cq), 145,76 (CH), 138,04 (Cq), 134,38 (CH), 132,69 (CH), 132,47 (Cq), 131,14 (Cq), 129,95 (CH), 129,66 (Cq), 126,97 (2 CH), 126,25 (d, *J* = 5,0 Hz, CH), 126,00 (CH), 123,43 (d, *J* = 273,4 Hz, Cq), 121,70 (Cq), 120,22 (Cq), 119,22 (Cq), 118,57 (CH), 117,34 (CH), 115,43 (2 CH), 114,18 (Cq), 111,69 (CH), 91,96 (Cq), 91,45 (Cq), 54,43 (2 CH<sub>2</sub>), 47,87 (2 CH<sub>2</sub>), 45,56 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 511,2104; encontrado: 511,2091.

Ejemplo 40: 4-((4-Fluorofenil)etininil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R540)



25 El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 86 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) δ = 11,91 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 4H), 2,49 - 2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO) δ = 162,48 (d, *J* = 249,4 Hz, Cq), 152,21 (Cq), 149,79 (Cq), 145,69 (CH), 137,91 (Cq), 133,80 (CH), 133,73 (CH), 132,19 (Cq), 131,09 (Cq), 126,78 (2 CH), 125,54 (CH), 122,40 (Cq), 120,41 (Cq), 118,56 (CH), 117,86 (d, *J* = 3,4 Hz, Cq), 116,67 (CH), 116,29 (CH), 116,11 (CH), 115,49 (2 CH), 114,36 (Cq), 111,56 (CH), 95,56 (Cq), 86,25 (Cq), 54,38 (2 CH<sub>2</sub>), 47,83 (2 CH<sub>2</sub>), 45,49 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>: 461,2136; encontrado: 461,2138.

35 Ejemplo 41: 4-((2-Fluorofenil)etininil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R541)



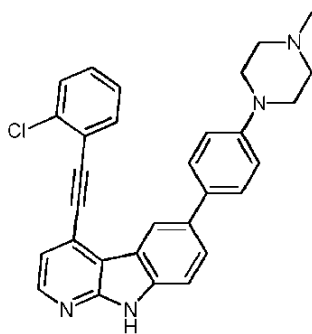
50 El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 71 % como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12,13 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 5H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 162,16 (d, *J* = 250,7 Hz, Cq), 152,38 (Cq), 149,99 (Cq), 146,03 (CH), 138,11 (Cq), 133,76 (CH), 132,48 (Cq), 132,32 (d, *J* = 7,0 Hz, CH), 131,21 (Cq), 127,12 (2 CH), 126,11 (CH), 125,26 (d, *J* = 3,3 Hz, CH), 122,12 (Cq), 120,45 (Cq), 118,64 (CH), 117,22 (CH), 116,18 (d, *J* = 20,4 Hz, CH), 115,66 (2 CH), 114,37 (Cq), 111,88 (CH), 109,95 (d, *J* = 15,4 Hz, Cq), 91,47 (Cq), 90,08 (Cq), 54,65 (2 CH<sub>2</sub>), 48,00 (2 CH<sub>2</sub>), 45,84 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>: 461,2136; encontrado: 461,2129.

Ejemplo 42: 4-((2-Clorofenil)etininil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R549)

60

65

5

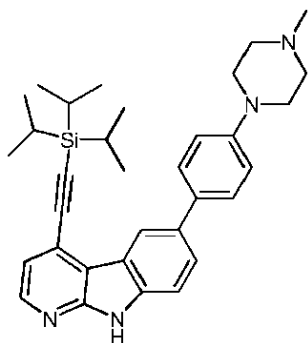


10

15 El procedimiento de trituración no fue capaz de purificar el compuesto deseado, el cual se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  85:15) con un rendimiento del 26 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,82 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,03 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152,68 (Cq), 150,33 (Cq), 145,21 (CH), 137,78 (Cq), 136,31 (Cq), 134,14 (CH), 133,98 (Cq), 133,28 (Cq), 130,38 (CH), 129,72 (CH), 128,17 (2 CH), 126,84 (2 CH), 124,11 (Cq), 122,79 (Cq), 121,65 (Cq), 120,79 (CH), 118,69 (CH), 116,43 (2 CH), 116,26 (Cq), 111,25 (CH), 94,14 (Cq), 91,68 (Cq), 55,30 (2  $\text{CH}_2$ ), 49,29 (2  $\text{CH}_2$ ), 46,33 ( $\text{CH}_3$ ), HRMS (ESI): calculado, para  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClN}_4$ : 477,1825; encontrado: 477,1817.

25 Ejemplo 43: 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-((trisiopropilsilil)etnil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R606)

30



35

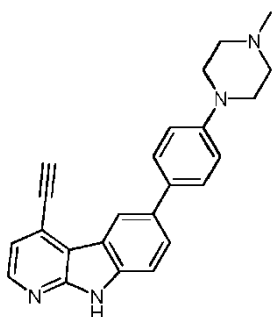
40

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  100:0 a 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento químico de 37 % como un sólido amorfo amarillo oscuro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J$  = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 7,00 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,45 - 3,27 (m, 4H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,30 - 1,21 (m, 3H), 1,19 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,6 (C), 149,9 (C), 145,2 (CH), 137,7 (C), 133,9 (C), 133,8 (C), 128,3 (CH), 126,8 (CH), 124,7 (C), 121,7 (C), 120,8 (CH), 119,4 (CH), 116,6 (CH), 116,2 (C), 111,2 (CH), 103,9 (C), 100,9 (C), 54,9 (2 $\text{CH}_2$ ), 48,9 (2 $\text{CH}_2$ ), 45,7 (N $\text{CH}_3$ ), 18,9 (6 $\text{CH}_3$ ), 11,5 (3 $\text{CH}$ ); HRMS calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  523,3252 encontrado 523,3232.

45

50 Ejemplo 44: 4-Etnil-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol R (608)

55

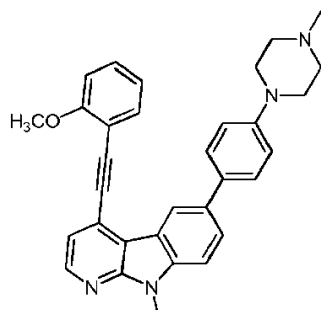


60

65

El precursor usado en el Ejemplo 43, 9-bencenosulfonil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-((triospropilsilil)etnil)-9H-pirido[2,3-b]indol, que se obtuvo de una manera similar al procedimiento del Ejemplo 37, se desprotegió tanto del grupo bencenosulfonilo como triospropilsililo con el uso del procedimiento siguiente. En una atmósfera inerte a una solución de 9-bencenosulfonil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-((triospropilsilil)etnil)-9H-pirido[2,3-b]indol (73,8 mg, 0,111 mmol) en THF anhidro (2,8 ml, 0,05 M), se añadió por goteo una solución de TBAF (1 M en THF, 3 eq, 330  $\mu$ l). La reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se inactivó después cuidadosamente con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó primero mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5 a 94:6) para producir el producto deseado contaminado con TBAF. Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 41 % después de una doble trituración de la mezcla previa en MeOH y después en DCM seguido por filtración. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  12,07 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 8H), 2,24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  152,29 (C), 149,93 (C), 145,94 (CH), 138,04 (C), 132,39 (C), 131,36 (C), 127,13 (CH), 126,07 (CH), 122,20 (C), 120,33 (C), 118,66 (CH), 117,79 (CH), 115,81 (CH), 114,71 (C), 111,80 (CH), 89,04 (C), 80,61 (CH), 54,55 (2CH<sub>2</sub>), 47,96 (2CH<sub>2</sub>), 45,75 (NCH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 367,1917 encontrado 367,1914.

Ejemplo 45: 4-(2-Metoxifeniletinil)-9-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R555)



A una solución de 0,04 M de R538 (ejemplo 38) en DMF, a 0 °C y en una atmósfera inerte, se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2 equiv.). Después de agitar a 0 °C por 0,33 h, CHI<sub>3</sub> (1 equiv.) se añadió lentamente. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se inactivó con H<sub>2</sub>O (0,1 ml), se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O/salmuera 1:1 (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95:5) produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 76 % como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 8,5, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,32 - 3,23 (m, 4H), 2,70 - 2,60 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 160,63 (Cq), 152,33 (Cq), 150,15 (Cq), 145,31 (CH), 139,48 (Cq), 134,01 (CH), 133,91 (Cq), 133,55 (Cq), 130,90 (CH), 128,27 (2 CH), 126,40 (CH), 124,64 (Cq), 121,05 (Cq), 120,97 (CH), 120,67 (CH), 117,65 (CH), 116,52 (2 CH), 115,80 (Cq), 111,98 (Cq), 110,81 (CH), 108,95 (CH), 94,31 (Cq), 90,92 (Cq), 55,79 (CH<sub>3</sub>), 55,16 (2 CH<sub>2</sub>), 49,31 (2 CH<sub>2</sub>), 46,20 (CH<sub>3</sub>), 27,92 (CH<sub>3</sub>), HRMS (ESI): calculado, para C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O: 487,2492; encontrado: 487,2475.

Ejemplo 46: 4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R619)

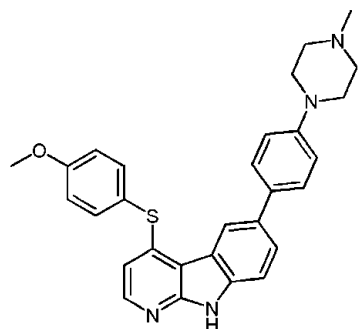
9-Bencenosulfonil-4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-f-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol

A una suspensión de 9-bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción A) (60 mg) en DMF (1,2 ml), en atmósfera de argón, se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg, 3,5 equiv.) y 4-metoxitiofenol (0,029 ml, 2 equiv.). Después de agitar durante 0,5 h a TA, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (20 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 72 % como un sólido beige. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 - 3,33 (m, 4H), 2,90 - 2,74 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 161,4 (C), 150,7 (C), 150,6 (C), 147,7 (C), 146,0 (CH), 138,8 (C), 137,7 (2 CH), 137,1 (C), 136,0 (C), 134,0 (CH), 131,9 (C), 129,0 (2 CH), 128,0 (2 CH), 127,6 (2 CH), 126,5 (CH), 123,8 (C), 121,5 (CH), 118,2 (C), 116,3 (2 CH), 115,8 (2 CH), 115,1 (CH), 114,8 (CH), 114,6 (C), 55,5 (CH<sub>3</sub>), 55,1 (2 CH<sub>2</sub>), 48,8 (2 CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH<sub>3</sub>), ESI-MS: *m/z* 621,2 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol

5

10



15

20

Después de la desprotección del 9-Benzenesulfonil-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol según el procedimiento A, el procedimiento de trituración produjo el compuesto deseado con un rendimiento del 95 % como un sólido naranja.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,51 (m, 6H), 7,10 - 7,00 (m, 4H), 6,47 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,38 - 3,26 (m, 4H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,43 (s, 3H),  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159,7 (C), 150,7 (C), 148,5 (C), 144,4 (CH), 144,3 (C), 136,4 (C), 136,0 (2 CH), 131,5 (C), 131,2 (C), 126,3 (2 CH), 123,6 (CH), 120,1 (C), 119,6 (CH), 117,5 (C), 114,9 (2 CH), 114,4 (2 CH), 110,4 (C), 110,1 (CH), 109,7 (CH), 54,2 ( $\text{CH}_3$ ), 53,4 (2  $\text{CH}_2$ ), 47,1 (2  $\text{CH}_2$ ), 44,4 ( $\text{CH}_3$ ), HRMS (ESI): calculado, para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{OS}$ : 481,2057; encontrado: 481,2045.

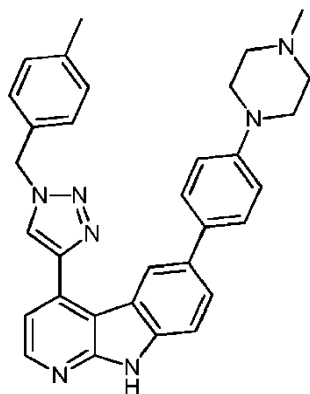
25

Ejemplo 47: 4-(1-(4-Metilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R620)

30

35

40



45

50

A una solución de 4-etinil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (ejemplo 44, 26,1 mg, 0,071 mmol) en 1,4 ml de DMF anhidro ( $C$  = 0,05 M), se añadió  $\text{CuI}$  (2 mg, 0,15 eq) y 185  $\mu\text{l}$  de una solución de 0,5 M de 1-(azidometil)-4-metilbenceno (1,3 eq). Después, se introdujo diisopropiletilamina (82  $\mu\text{l}$ , 7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después, la mezcla se hidrolizó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 66 % (24,2 mg) después de la trituración del producto bruto en  $\text{MeOH}$  y filtración.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  11,99 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J$  = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  153,1 (s), 149,5 (s), 145,5 (CH), 144,9 (s), 137,9 (s), 137,3 (s), 132,8 (s), 132,6 (s), 131,6 (s), 131,5 (s), 129,1 (CH), 127,7 (CH), 126,7 (CH), 125,0 (CH), 124,4 (CH), 121,5 (CH), 120,5 (s), 115,5 (CH), 110,9 (CH), 54,4 (2 $\text{CH}_2$ ), 52,8 ( $\text{CH}_2$ ), 47,9 (2 $\text{CH}_2$ ), 45,4 ( $\text{NCH}_3$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_7$ [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  514,2714 encontrado 514,2699.

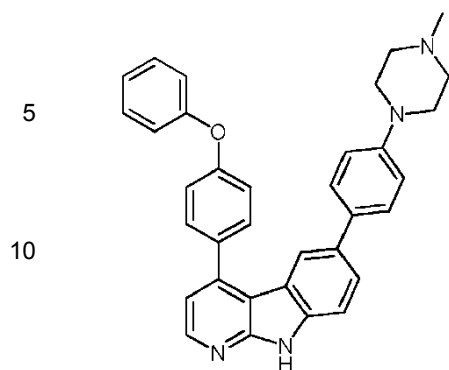
55

Los Ejemplos 48 al 56 a continuación se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 2, a partir del bloque de construcción A.

60

Ejemplo 48: 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R621)

65

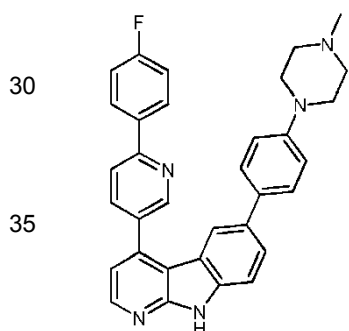


Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 62 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11,99 (s, 1H), 8,45 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 7,76 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (ft,  $J$  = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 4H), 2,64 - 2,53 (m, 4H), 2,31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  157,2 (C), 156,6 (C), 152,8 (C), 149,5 (C), 146,2 (CH), 143,7 (C), 138,0 (C), 133,4 (C), 131,6 (C), 131,6 (C), 130,5 (CH), 130,2 (CH), 126,9 (CH), 125,1 (CH), 123,8 (CH), 120,4 (C), 119,1 (CH), 118,9 (CH), 115,8 (CH), 112,4 (C), 111,7 (CH), 54,3 (CH<sub>2</sub>), 47,6 (CH<sub>2</sub>), 45,3 (CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 511,2492 encontrado 511,2473.

20

25

Ejemplo 49: 4-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R650)

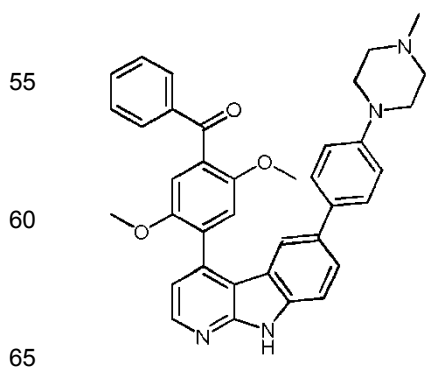


El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento del 80 % como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  12,09 (s, 1H), 9,02 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J$  = 8,6 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 6,92 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,13 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 4H), 2,48 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  163,1 (d,  $J$  = 246,8 Hz, C), 155,2 (C), 152,7 (C), 149,7 (C), 149,0 (CH), 146,3 (CH), 140,5 (C), 138,1 (C), 137,4 (CH), 134,7 (C), 134,6 (C), 132,7 (C), 131,9 (C), 131,4 (C), 128,9 (d,  $J$  = 8,6 Hz, CH), 126,9 (CH), 125,5 (CH), 120,2 (C), 119,3 (d,  $J$  = 76,5 Hz, CH), 116,0 (CH), 115,7 (CH), 112,4 (CH), 111,9 (CH), 107,0 (CH), 54,4 (CH<sub>2</sub>), 47,7 (CH<sub>2</sub>), 45,5 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 514,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1027,7 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>F [M+H]<sup>+</sup> 514,2401 encontrado 514,2390.

45

50

Ejemplo 50: (2,5-Dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)fenil)metanona (R654)



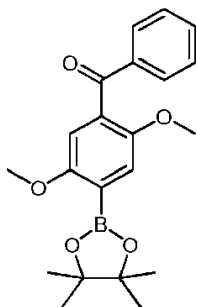
El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2 a 94:6) para producir el producto deseado con un rendimiento del 70 % como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196,0 (C=O), 153,1 (C), 151,4 (C), 150,8 (C), 149,9 (C), 144,9 (CH), 141,2 (C), 138,3 (C), 137,8 (C), 133,1 (CH), 132,9 (C), 132,8 (C), 130,8 (C), 129,9 (CH), 129,5 (C), 128,5 (CH), 127,4 (CH), 125,8 (CH), 121,5 (C), 120,1 (CH), 116,7 (CH), 116,4 (CH), 115,1 (C), 114,7 (CH), 112,7 (CH), 111,5 (CH), 56,5 (OCH<sub>3</sub>), 56,4 (OCH<sub>3</sub>), 55,1 (2CH<sub>2</sub>), 48,9 (2CH<sub>2</sub>), 46,1 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI) *m/z*: 583,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1165,8 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 583,2703 encontrado 583,2689.

El éster pinacólico borónico (2,5-dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(fenil)metanona usado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)(fenil)metanona

A una solución de 2-bromo-1,4-bis(metiloxi)benceno (2,0 g, 9,21 mmol) y cloruro de benzoilo (1,229 ml, 10,596 mmol, 1,15 eq) en DCM (9,5 ml, C = 1,0 M) a 0 °C se añadió ácido triflico (0,815 ml, 9,21 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (40 minutos) y después se calentó lentamente hasta alcanzar un reflujo suave (baño de aceite a 42 °C) y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se añadió MeOH (0,3 ml) y se continuó la agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 80 ml de agua enfriada con hielo. La capa acuosa se neutralizó con una solución de NaOH 1 M. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una mezcla de agua/salmuera 1/1 (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite de color marrón-naranja. Después, se añadió MTBE (7 ml) y la mezcla se agitó en un baño de ultrasonidos. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con una mezcla de MTBE/hexanos 1:1 y se secó al aire para producir [4-bromo-2,5-bis(metiloxi)fenil]fenil]metanona con un rendimiento del 76 % (2,258 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 194,5 (C=O), 150,7 (C), 149,7 (C), 136,7 (C), 133,5 (CH), 129,3 (2CH), 128,6 (2CH), 128,2 (C), 117,3 (CH), 113,3 (C), 112,5 (CH), 56,7 (OCH<sub>3</sub>), 56,5 (OCH<sub>3</sub>); MS (ESI) *m/z*: 321,1, 323,0 [M+H, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 243,1, 245,0 [M-Ph, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

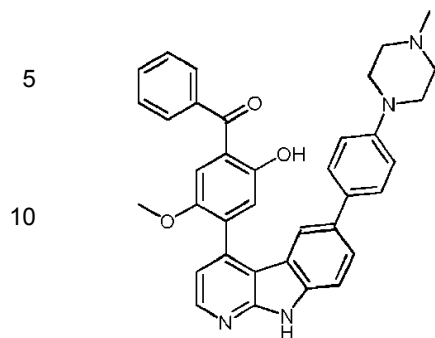
(2,5-dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(fenil)metanona



En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadieron (4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)-(fenil)metanona (200 mg, 0,623 mmol), acetato de potasio AcOK (183 mg, 3 equiv.), bis(pinacolato)diboro (237 mg, 1,5 eq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (45 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 9 ml de 1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 14 h 30. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 98,5:1,5) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 95 % (281 mg, contaminado principalmente con bis(pinacolato)diboro) como un sólido amorfo sin color. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,37 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196,4 (C=O), 158,3 (C), 150,9 (C), 137,6 (C), 133,1 (CH), 132,1 (C), 129,9 (CH), 128,3 (CH), 119,7 (CH), 111,9 (CH), 84,0 (C), 56,8 (OCH<sub>3</sub>), 56,5 (OCH<sub>3</sub>), 24,9 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI) *m/z* : 369,1 [M+H]<sup>+</sup>; 291,1 [M-Ph]<sup>+</sup>.

Ejemplo 51: (2-Hidroxi-5-metoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (R656)

65



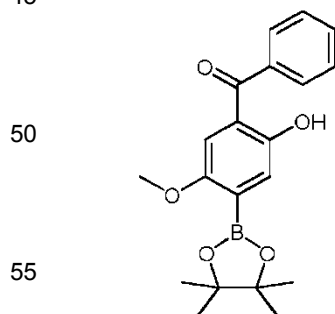
El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento del 68 % como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,76 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 3H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,44 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,35 - 3,17 (m, 4H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,9 (C=O), 157,7 (C), 152,8 (C), 150,1 (C), 149,1 (C), 145,2 (CH), 140,2 (C), 138,1 (C), 138,0 (C), 137,2 (C), 133,2 (C), 133,1 (C), 132,4 (CH), 129,4 (CH), 128,7 (CH), 127,7 (CH), 126,1 (CH), 121,4 (C), 120,8 (CH), 120,5 (CH), 118,8 (C), 116,4 (CH), 116,3 (CH), 114,8 (C), 114,4 (CH), 111,4 (CH), 56,4 (OCH<sub>3</sub>), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 49,1 (2CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 569,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1137,7 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 569,2547 encontrado 569,2549.

El éster pinacólico borónico (2-hidroxi-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(fenil)metanona utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

30 (4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)(fenil)metanona

Una solución de [4-bromo-2,5-bis(metiloxi)fenil](fenil)metanona (400 mg, 1,245 mmol) en DCM (2,1 ml, C = 0,6 M) se añadió por goteo a una solución agitada de 1 M BCl<sub>3</sub> en DCM (1,55 ml, 1,25 eq) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 35 minutos y después se inactivó por adición lenta de MeOH (0,7 ml) durante 15 minutos a 10 °C. Después, se añadió una solución de HCl 2 N (1,4 ml) a TA durante 15 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró hasta la sequedad mediante rotavapor. El producto oleoso amarillo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice (elución en DCM puro) para producir [4-bromo-2-hidroxi-5-(metiloxi)fenil](fenil)metanona con un rendimiento del 90 % (344 mg) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,67 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,4 (C=O), 157,5 (C), 148,3 (C), 137,6 (C), 132,3 (CH), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 123,2 (CH), 121,9 (C), 117,8 (C), 114,7 (CH), 56,8 (OCH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 307,4, 309,1 [M+H,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup>; 229,1, 231,0 [M-Ph,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup>.

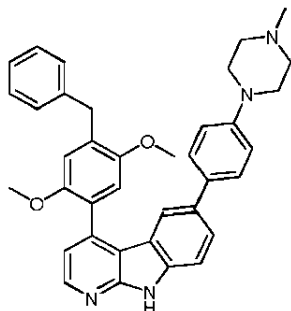
45 (2-hidroxi-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(fenil)metanona



En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadieron (4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)(fenil)metanona (200 mg, 0,651 mmol), acetato de potasio AcOK (192 mg, 3 equiv.), bis(pinacolato)diboro (215 mg, 1,3 eq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 9,3 ml de 1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 98,5:1,5) para producir el compuesto deseado con un rendimiento cuantitativo (267 mg, principalmente contaminado con bis(pinacolato)diboro) como un aceite rojo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,35 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,3$ , 1,4 Hz, 2H), 7,66 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,36

(s, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,1 (C=O), 156,8 (C), 155,5 (C), 138,1 (C), 132,2 (CH), 129,3 (CH), 128,5 (CH), 126,1 (CH), 120,2 (C), 113,8 (CH), 84,3 (C), 56,8 (OCH<sub>3</sub>), 24,9 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z : 355,1 [M+H]<sup>+</sup>; 709,3 [2M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 52: 4-(4-Bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R666)



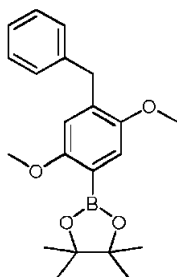
Se obtuvo un sólido naranja con un rendimiento del 57 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,94 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 7,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,18 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 4,08 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,8 (C), 151,7 (C), 150,7 (C), 145,0 (C), 145,5 (CH), 142,2 (C), 141,0 (C), 137,7 (C), 132,9 (C), 132,8 (C), 131,1 (C), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 127,4 (CH), 126,0 (CH), 126,0 (C), 125,6 (CH), 122,0 (C), 120,5 (CH), 117,4 (CH), 116,4 (CH), 115,2 (C), 114,5 (CH), 113,5 (CH), 111,1 (CH), 56,4 (OCH<sub>3</sub>), 56,3 (OCH<sub>3</sub>), 55,3 (2CH<sub>2</sub>), 49,1 (2CH<sub>2</sub>), 46,3 (NCH<sub>3</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>Bn); MS (ESI) m/z : 569,0 [M+H]<sup>+</sup>; 1137,8 [2M+H]<sup>+</sup>; 539,3[M-OCH<sub>3</sub>+2H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 569,2911 encontrado 569,2924.

El éster pinacólico borónico 2-(4-bencil-2,5-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

1-Bencil-4-bromo-2,5-dimetoxibenceno

A una solución de (4-bromo-2,5-dimetoxifenil)(fenil)metanona (100 mg, 0,311 mmol) en 0,2 ml de DCM anhidro (C = 1,5 M), se añadieron sucesivamente y por goteo ácido trifluoroacético (0,24 ml, 10 eq) y trietilsilano (0,2 ml, 4 eq). Después de 16 horas de agitación a TA, la mezcla de reacción se hidrolizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Las capas se diluyeron con 20 ml de DCM y 20 ml de agua y después se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo lo suficientemente puro como para una reacción posterior con un rendimiento del 98 % (93,4 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,9 (C), 150,1 (C), 140,4 (C), 129,9 (C), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 126,1 (CH), 116,1 (CH), 115,0 (CH), 109,1 (C), 57,0 (OCH<sub>3</sub>), 56,3 (OCH<sub>3</sub>), 35,9 (CH<sub>2</sub>Bn); MS (ESI) m/z : 324,5, 326,1 [M+NH<sub>4</sub>,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup>; 630,3, 632,0, 634,2 [2M+NH<sub>4</sub>,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup>.

2-(4-Bencil-2,5-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

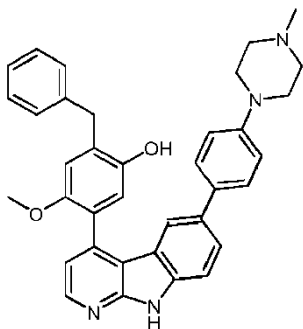


En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadieron 1-bencil-4-bromo-2,5-dimetoxibenceno (93 mg, 0,303 mmol), acetato de potasio AcOK (89 mg, 3 eq), bis(pinacolato)diboro (100 mg, 1,3 eq), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 4,3 ml de 1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 14 h. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (PE/AcOEt 100:0 a 80:20) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 62 % (68,2 mg) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,



CDCl<sub>3</sub> δ 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,37 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,8 (C), 151,4 (C), 140,8 (C), 134,1 (C), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 125,9 (CH), 118,5 (CH), 114,4 (CH), 83,5 (C), 57,0 (OCH<sub>3</sub>), 56,2 (OCH<sub>3</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 24,9 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z : 355,4 [M+H]<sup>+</sup>; 340,4 [M-CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>; 325,3 [M-OCH<sub>3</sub>+2H].

Ejemplo 53: 2-Bencil-4-metoxi-5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenol (R667)



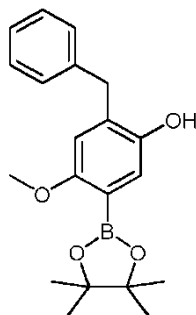
El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 94:6 a 90:10) para producir el producto deseado con un rendimiento del 77 % como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 70 CDCl<sub>3</sub> /30 CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 4H), 7,04 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,04 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,7 (C), 149,7 (C), 149,0 (C), 148,7 (C), 144,2 (CH), 142,5 (C), 140,8 (C), 137,8 (C), 133,5 (C), 132,1 (C), 129,0 (C), 128,6 (CH), 128,2 (CH), 127,1 (CH), 125,7 (C), 125,6 (CH), 125,3 (CH), 121,3 (C), 120,1 (CH), 117,0 (CH), 116,7 (CH), 116,6 (CH), 115,4 (C), 114,0 (CH), 111,0 (CH), 56,0 (OCH<sub>3</sub>), 54,3 (2CH<sub>2</sub>), 48,3 (2CH<sub>2</sub>), 44,9 (NCH<sub>3</sub>), 35,8 (CH<sub>2</sub>Bn); MS (ESI) m/z: 555,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1109,6 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 555,2754 encontrado 555,2750.

El éster pinacólico borónico 2-bencil-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

2-Bencil-5-bromo-4-metoxifenol

A una solución de (4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)(fenil)metanona (100 mg, 0,325 mmol) en 0,22 ml de DCM anhidro (C = 1,5 M), se añadieron sucesivamente y por goteo ácido trifluoroacético (0,25 ml, 10 eq) y trietilsilano (0,21 ml, 4 eq). Después de 17 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se hidrolizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Las capas se diluyeron con 20 ml de DCM y 20 ml de agua y después se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 97:3) para producir el producto deseado con un rendimiento del 72 % (68,5 mg) como un aceite no coloreado. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150,3 (C), 148,1 (C), 139,4 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 127,5 (C), 126,6 (CH), 120,7 (CH), 115,0 (CH), 109,4 (C), 57,0 (OCH<sub>3</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>Bn); MS (ESI) m/z : 310,1, 312,1 [M+NH<sub>4</sub>, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 602,0, 604,3, 606,1 [2M+NH<sub>4</sub>, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

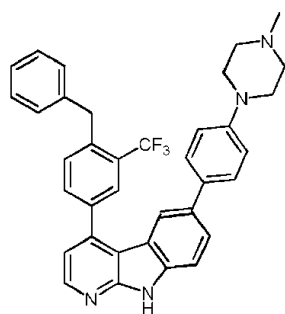
2-Bencil-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadieron 1-bencil-4-bromo-2,5-dimetoxibenceno (68,5 mg, 0,233 mmol), acetato de potasio AcOK (69 mg, 3 eq), bis(pinacolato)diboro (83 mg, 1,4 eq), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (17 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 3.3 ml de

1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (PE/AcOEt 100:0 a 70:30) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 87 % (69 mg) como un aceite amarillento. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 - 7,12 (m, 6H), 6,63 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,33 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,4 (C), 147,7 (C), 140,3 (C), 131,7 (C), 128,8 (CH), 128,4 (CH), 126,1 (CH), 123,4 (CH), 114,0 (CH), 83,5 (C), 56,7 (OCH<sub>3</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 24,9 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z : 341,1 [M+H]<sup>+</sup>; 698,8 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo 54: 4-(4-Bencil-3-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R686)



Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 48 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,21 (m, 6H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,49 - 3,28 (m, 4H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,53 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,9 (C), 149,7 (C), 149,6 (C), 146,2 (C), 146,0 (C), 143,9 (C), 140,3 (d, J = 1,7 Hz, C), 139,7 (C), 137,8 (C), 137,0 (C), 133,5 (C), 133,3 (C), 132,6 (CH), 132,2 (CH), 129,3 (CH), 128,8 (CH), 127,8 (CH), 126,6 (CH), 126,5 (q, J = 9,8 Hz, CH), 126,3 (CH), 124,7 (q, J = 296,5 Hz, C), 121,1, 120,5 (CH), 116,8 (CH), 116,6 (CH), 111,6 (CH), 54,8 (2CH<sub>2</sub>), 48,5 (2CH<sub>2</sub>), 45,6 (NCH<sub>3</sub>), 37,9 (q, J = 1,4 Hz, CH<sub>2</sub>Bn); MS (ESI) m/z : 577,3 [M+H]<sup>+</sup>.

El éster pinacólico borónico 2-(4-bencil-3-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanol

A una solución de 1,4-dibromo-2-(trifluorometil)benceno (300 mg, 0,987 mmol) en 2 ml de Et<sub>2</sub>O (C = 0,5 M) se añadió por goteo una solución de 1,6 M de BuLi en hexano (650 ul, 1,05 eq) a -78 °C. Después de 25 minutos de agitación, se añadió lentamente benzaldehído (120 ul, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C y se dejó calentar a TA durante la noche. Después, la mezcla de reacción se hidrolizó con agua y con una solución de HCl 1M para acidificar. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento del 90 % (295 mg) como un aceite no coloreado., <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 2,44 (s, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,3 (C), 141,4 (q, J = 1,4 Hz, C), 135,5 (CH), 131,5 (CH), 129,3 (q, J = 30,9 Hz, C), 128,8 (q, J = 6,1 Hz, CH), 128,7 (CH), 128,0 (CH), 126,5 (CH), 123,5 (q, J = 274,6 Hz, C), 121,7 (C), 70,6 (q, J = 2,1 Hz, CH); MS (ESI) m/z : 375,0, 377,0 [M-H+HCO<sub>2</sub>H, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>-</sup>; 705,2, 707,2 [2M-2H+ HCO<sub>2</sub>H, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>-</sup>.

1-Bencil-4-bromo-2-(trifluorometil)benceno

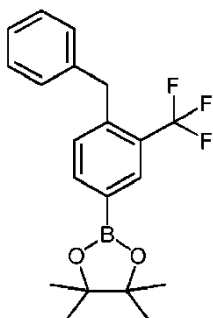
Método A: A una solución de 1,4-dibromo-2-(trifluorometil)benceno (300 mg, 0,987 mmol) en 2 ml de Et<sub>2</sub>O (C = 0,5 M) se añadió por goteo una solución de 1,6 M de BuLi en hexano (650 ul, 1,05 eq) a -65°C. Después de 15 minutos de agitación, se añadió lentamente bromuro de bencilo (141 ul, 1,2 equivalentes). La mezcla se dejó alcanzar lentamente la TA durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se hidrolizó con agua y con una solución de HCl 1M. La capa orgánica se diluyó (DCM) y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano) para producir el producto deseado con un rendimiento del 74 % (229 mg) como un aceite no coloreado.

Método B: A una solución de (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanol (101,4 mg, 0,306 mmol) en 0,2 ml de DCM anhidro (C = 1,5 M), se añadieron sucesivamente, por goteo, ácido trifluoroacético (120 ul, 5 eq) y trietilsilano (146 ul, 3 eq). Después de 1 h45 de agitación a TA, la mezcla de reacción se hidrolizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Las capas se diluyeron con 20 ml de DCM y 20 ml de agua y después se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel

de sílice (éter de petróleo) para producir el producto deseado con un rendimiento del 65 % (63,2 mg) como un aceite no coloreado.

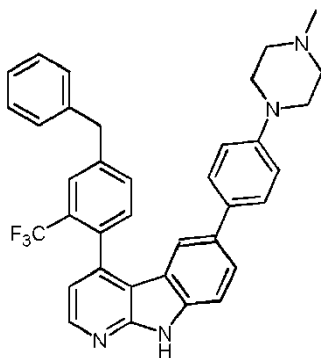
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,13 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139,3 (C), 138,8 (q,  $J = 1,5$  Hz, C), 134,9 (CH), 133,5 (CH), 130,5 (q,  $J = 30,4$  Hz, C), 129,2 (CH), 129,1 (q,  $J = 6,1$  Hz, CH), 128,8 (CH), 126,7 (CH), 123,7 (q,  $J = 274,4$  Hz, C), 120,0 (C), 37,4 (q,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),

2-(4-Bencil-3-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadió 1-bencil-4-bromo-2-(trifluorometil)benceno (89 mg, 0,282 mmol), acetato de potasio AcOK (83 mg, 3 eq), bis(pinacolato)diboro (93 mg, 1,3 eq) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (21 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 4 ml de 1,4-dioxano desgasificado ( $C = 0,07$  M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a  $100^\circ\text{C}$  durante 15 h. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (PE/DCM 100:0 a 70:30) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 82 % (84 mg) como un aceite no coloreado.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,30 (tt,  $J = 7,9, 1,8$  Hz, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 1,36 (s, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,6 (q,  $J = 1,6$  Hz, C), 139,9 (C), 138,1 (CH), 132,3 (q,  $J = 5,5$  Hz, CH), 131,3 (CH), 129,2 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (q,  $J = 29,7$  Hz, C), 126,4 (CH), 124,8 (q,  $J = 274,2$  Hz, C), 84,3 (2C), 38,1 (d,  $J = 1,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 25,0 (4 $\text{CH}_3$ ); MS (ESI)  $m/z$  : 380,1 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ ; 742,2 [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ .

Ejemplo 55: 4-(4-Bencil-2-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R687)



El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento del 51 % como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  12,01 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,41 - 7,17 (m, 5H), 7,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152,1 (C), 149,5 (C), 145,5 (CH), 142,8 (C), 141,1 (C), 140,6 (C), 137,9 (C), 134,6 (d,  $J = 1,4$  Hz, C), 133,1 (CH), 131,6 (C), 131,5 (d,  $J = 10,1$  Hz, CH), 131,4 (CH), 131,2 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 126,9 (d,  $J = 29,7$  Hz, C), 126,6 (CH), 126,2 (CH), 125,2 (CH), 123,9 (d,  $J = 274,5$  Hz, C), 120,4 (C), 118,4 (CH), 115,9 (CH), 115,8 (CH), 113,7 (C), 111,8 (CH), 54,3 (2 $\text{CH}_2$ ), 47,7 (2 $\text{CH}_2$ ), 45,4 (N $\text{CH}_3$ ), 40,3 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ); MS (ESI)  $m/z$  : 577,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

El éster pinacólico borónico 2-(4-bencil-2-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

1-bromo-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno

Una solución preparada mediante la adición de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (500 mg, 2,08 mmoles) a una mezcla calentada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado al 37 % p/p (0,51 ml, 4,6 eq) y agua (2,3 ml, C = 3,4 M) se enfrió con agitación vigorosa a -10 °C (baño de hielo y sal). Una suspensión del hidrógeno sulfato de anilina precipitó. Después, se añadió por goteo una solución de NaNO<sub>2</sub> (158 mg, 1,1 eq) en 1,06 ml (C = 2,15 M) de agua. La mezcla se agitó durante 40 min a -8 °C antes de añadir una solución de KI (495 mg, 1,43 eq) en agua (0,4 ml, C = 8 M) y cobre en polvo (4 mg). La mezcla de reacción marrón se dejó calentar a TA mediante eliminación del baño de hielo, se agitó durante 30 minutos y después los reactivos se calentaron hasta el reflujo (102 °C) durante 1 h adicional. Después de enfriar a TA y diluir con agua, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos se lavaron con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml), con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El residuo bruto se sometió a cromatografía (hexano) para producir el compuesto yodado con un rendimiento del 93 % (679 mg) como un sólido naranja. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,1 (CH), 136,7 (q, J = 5,6 Hz, CH), 136,6 (CH), 132,0 (q, J = 31,7 Hz, C), 121,9 (q, J = 274,2 Hz, C), 120,0 (q, J = 1,7 Hz, C), 91,8 (C).

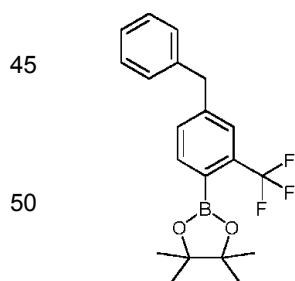
#### 15 (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanol

A una solución de 1-bromo-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno (246 mg, 0,701 mmol) en 1,4 ml de Et<sub>2</sub>O (C = 0,5 M) se añadió por goteo una solución de 1,6 M de BuLi en hexano (460 µl, 1,05 eq) a -78 °C. Después de 15 minutos de agitación, se añadió lentamente benzaldehído (86 µl, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 4 h a -75 °C y después se hidrolizó con agua y con una solución de HCl 1M para acidificar. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 93:7 a 90:10) para producir el producto deseado con un rendimiento del 76 % (176 mg) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 5,81 (s, 1H), 2,36 (s, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,5 (C), 142,8 (C), 135,1 (d, J = 2,0 Hz, CH), 131,0 (CH), 130,2 (q, J = 31,3 Hz, C), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 126,7 (CH), 125,9 (q, J = 5,4 Hz, CH), 123,0 (q, J = 273,6 Hz, C), 118,9 (q, J = 2,0 Hz, C), 75,4 (CH); MS (ESI) m/z: 313,0, 315,0 [M-OH, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 348,0, 350,0 [M+NH<sub>4</sub>, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 680,0 [2M+NH<sub>4</sub>, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

#### 30 4-benzoil-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno

A una solución de (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanol (168 mg, 0,507 mmol) en 0,34 ml de DCM anhidro (C = 1,5 M), se añadieron sucesivamente ácido trifluoroacético por goteo (195 µl, 5 eq) y trietilsilano (243 µl, 3 eq). Después de 1 h 45 de agitación a TA, la mezcla de reacción se hidrolizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Las capas se diluyeron con 20 ml de DCM y 20 ml de agua y después se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano) para producir el producto deseado con un rendimiento del 84 % (135 mg) como un aceite no coloreado. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (tt, J = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 4,00 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,0 (C), 139,5 (C), 135,1 (CH), 133,6 (CH), 130,2 (q, J = 31,3 Hz, C), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 128,4 (q, J = 5,4 Hz, CH), 126,8 (CH), 123,1 (q, J = 273,4 Hz, C), 117,5 (q, J = 1,9 Hz, C), 41,3 (CH<sub>2</sub>).

#### 2-(4-bencil-2-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

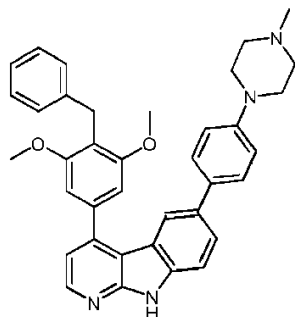


55 En un tubo de Schlenk con una barra de agitación se añadieron 4-bencil-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (135 mg, 0,428 mmol), acetato de potasio AcOK (126 mg, 3 equiv.), bis(pinacolato)diboro (141 mg, 1,3 eq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (31 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 6,1 ml de 1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 14 h 30. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (PE/DCM 100:0 a 80:20) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 68 % (105,5 mg) como un aceite no coloreado. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,38 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,5 (C), 140,1 (C), 135,3

60

(CH), 134,2 (d,  $J = 31,2$  Hz, C), 131,4 (CH), 129,0 (CH), 128,7 (CH), 126,5 (CH), 126,0 (q,  $J = 4,7$  Hz, CH), 124,5 (q,  $J = 273,5$  Hz, C), 84,5 (2C), 41,8 (CH<sub>2</sub>), 24,7 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 393,1 [M-H+MeOH]<sup>-</sup>; 420,9 [M-H+HCOOH]<sup>-</sup>.

Ejemplo 56: 4-(4-Bencil-3,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R696)



El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) para producir el producto deseado con un rendimiento del 82 % como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,36 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,26 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,36 - 3,22 (m, 4H), 2,74 - 2,61 (m, 4H), 2,43 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,5 (2C), 153,2 (C), 149,9 (C), 146,2 (C), 145,1 (CH), 141,7 (C), 138,2 (C), 138,1 (C), 132,8 (C), 132,5 (C), 128,7 (CH), 128,2 (CH), 127,3 (CH), 125,6 (CH), 125,5 (CH), 121,3 (C), 120,5 (CH), 118,0 (C), 116,4 (CH), 116,2 (CH), 114,1 (C), 111,5 (CH), 104,5 (CH), 56,0 (2OCH<sub>3</sub>), 55,1 (NCH<sub>2</sub>), 48,9 (NCH<sub>2</sub>), 46,1 (NCH<sub>3</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>); MS (ESI)  $m/z$  : 569,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1137,7 [2M+H]<sup>+</sup>.

El éster pinacólico borónico 2-(4-bencil-3,5-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizado en esta síntesis se obtuvo de la siguiente manera:

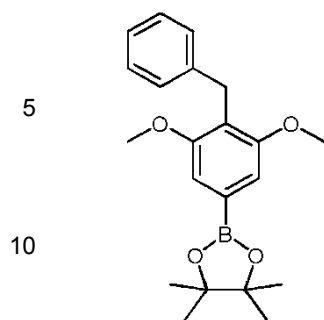
(4-bromo-2,6-dimetoxifenil)(fenil)metanona

A una suspensión enfriada de AlCl<sub>3</sub> (150 mg, 1,2 eq) en 2 ml de DCM anhidro a 0 °C, se añadió por goteo cloruro de benzoilo (120 µl, 1,1 eq). Una vez que la mezcla se volvió límpida (15 min), se añadió lentamente 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (208 mg, 0,958 mmol) solubilizado en 1 ml de DCM a 0 °C. Después de 1 h 15 de agitación a baja temperatura, la mezcla de reacción amarilla se hidrolizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (6 ml). La capa acuosa, más diluida con agua y con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM (3 x 12 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 100:0 a 93:7) y se aisló el (2-bromo-4,6-dimetoxifenil)(fenil)metanona (264 mg) y (4-bromo-2,6-dimetoxifenil)(fenil)metanona (29,4 mg) en un rendimiento químico del 95 % (relación 90/10) como sólidos blancos. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,56 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 3,70 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194,4 (C=O), 158,1 (C), 137,4 (C), 133,6 (CH), 129,5 (2CH), 128,6 (2CH), 124,2 (C), 116,9 (C), 108,0 (2CH), 56,3 (2OCH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$  : 321,0, 322,9 [M+H, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 243,1, 244,9 [M-Ph, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

2-Bencil-5-bromo-1,3-dimetoxibenceno

La (4-bromo-2,6-dimetoxifenil)(fenil)metanona (87 mg, 0,271 mmol) se solubilizó y se agitó en una mezcla de ácido trifluoroacético (250 µl, 12 eq) y trietilsilano (260 µl, 6 eq) calentado a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 20 ml de DCM a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml), con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 95:5) para producir el compuesto reducido con un rendimiento del 98 % (81,4 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 - 7,21 (m, 4H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,77 (2C), 141,23 (C), 128,57 (2CH), 128,14 (2CH), 125,63 (CH), 120,45 (C), 116,86 (C), 107,71 (2CH), 56,04 (2OCH<sub>3</sub>), 28,58 (CH<sub>2</sub>); MS (ESI)  $m/z$  : 307,4, 309,0 [M+H, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>; 324,1, 326,1 [M+NH<sub>4</sub>, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

2-(4-Bencil-3,5-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

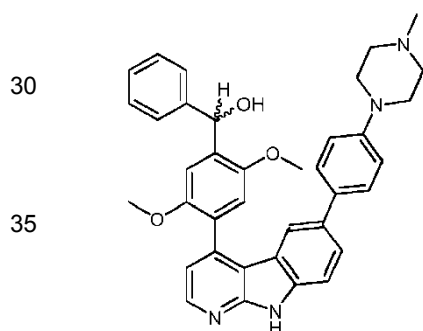


15 En un tubo de Schlenk con una barra de agitación, se añadieron 2-bencil-5-bromo-1,3-dimetoxibenceno (81,6 mg, 0,266 mmol), acetato de potasio AcOK (78 mg, 3 eq), bis(pinacolato)diboro (88 mg, 1,3 eq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (19,5 mg, 0,1 eq). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (esto se repitió tres veces más). Después, se introdujeron 3,8 ml de 1,4-dioxano desgasificado (C = 0,07 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 14 h 30. Después de enfriar a TA y diluir con AcOEt (10 ml), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (PE/AcOEt 100:0 a 93:7) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 82 % (76,9 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 - 7,18 (m, 4H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 1,38 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,9 (2C), 141,6 (C), 128,7 (2CH), 128,0 (2CH), 125,4 (CH), 121,3 (C), 109,8 (2CH), 83,9 (2C), 56,0 (20CH<sub>3</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 25,0 (4CH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z : 355,3 [M+H]<sup>+</sup>; 372,5 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; 726,5 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

20

25

Ejemplo 57: (2,5-Dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil) metanol (R655)



A una solución de (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona (ejemplo 50, 39,8 mg, 0,0683 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:2 (2 ml), se añadió NaBH<sub>4</sub> (6 mg, 2,3 eq). Después de agitar durante 1 h 20 a TA, la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 ml), se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se lavó cuatro veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 66 % (26,3 mg) después de la trituración del producto bruto en DCM y filtración. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, 80°C) δ 11,61 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,35 - 7,15 (m, 5H), 7,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 - 6,79 (m, 2H), 6,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 4H), 2,54 - 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO, 80°C) δ 152,2 (C), 150,2 (C), 149,6 (C), 149,2 (C), 145,2 (CH), 144,8 (C), 140,6 (C), 137,6 (C), 135,1 (C), 131,0 (C), 131,0 (C), 127,5 (CH), 126,3 (CH), 126,2 (CH), 126,1 (CH), 125,9 (C), 124,3 (CH), 121,8 (C), 120,7 (C), 118,6 (CH), 116,1 (CH), 115,3 (CH), 113,4 (CH), 111,0 (CH), 110,6 (CH), 68,1 (CH), 55,9 (OCH<sub>3</sub>), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 54,3 (2CH<sub>2</sub>), 47,8 (2CH<sub>2</sub>), 45,3 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z : 585,5 [M+H]<sup>+</sup>; 1170,1 [2M+H]<sup>+</sup>; 567,3 [M-OH]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 585,2860 encontrado 585,2868.

45

50

55

Ejemplo 58: 4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R664)

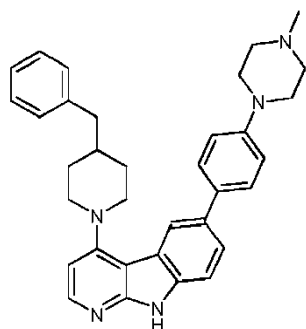
4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9-(fenilsulfonil)-9H-pirido[2,3-b]indol

60 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción A) 60 mg, 0,116 mmol) y 4-bencilpiperidina (0,25 ml, 12 eq) se calentaron a 150 °C durante 5 h 30. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó 3 veces con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2 a 97:3) para producir el producto deseado con un rendimiento del 67 % (50,8 mg) como un sólido amorfo sin color. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H),

65

7,40 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 4H), 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,80 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,62 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 4H), 2,78 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,89 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 1,79 (dt,  $J = 10,4, 3,4$  Hz, 1H), 1,64 (t,  $J = 11,8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,79 (C), 152,9 (C), 150,6 (C), 147,8 (CH), 140,2 (C), 138,9 (C), 136,8 (C), 135,5 (C), 133,8 (CH), 132,3 (C), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 127,6 (CH), 126,2 (CH), 125,6 (CH), 123,4 (C), 120,7 (CH), 116,3 (CH), 114,6 (CH), 110,3 (C), 108,5 (CH), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 51,2 (2CH<sub>2</sub>), 49,0 (2CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>3</sub>), 43,2 (CH<sub>2</sub>Bn), 37,7 (CH), 32,2 (CH<sub>2</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 656,5 [M+H]<sup>+</sup>; 1312,3 [2M+H]<sup>+</sup>; 515,2 [M-SO<sub>2</sub>Ph+H]<sup>+</sup>.

4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



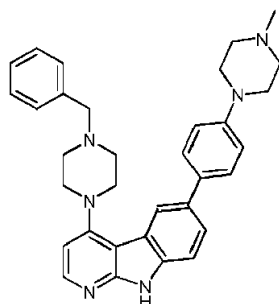
Después de la desprotección de 4-(4-bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9-(fenilsulfonil)-9H-pirido[2,3-b]indol según el procedimiento típico A, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 60 % después de la trituración del producto bruto en MeOH y filtración.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 7,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,85 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,41 - 3,24 (m, 4H), 2,85 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,71 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,92 (d,  $J = 12,7$  Hz, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,9 (C), 154,2 (C), 150,1 (C), 147,0 (CH), 140,5 (C), 136,6 (C), 133,8 (C), 133,3 (C), 129,3 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 126,2 (CH), 124,5 (CH), 121,5 (C), 121,1 (CH), 116,6 (CH), 110,9 (CH), 107,6 (C), 104,8 (CH), 55,3 (2CH<sub>2</sub>), 51,0 (2CH<sub>2</sub>), 49,2 (2CH<sub>2</sub>), 46,3 (NCH<sub>3</sub>), 43,3 (CH<sub>2</sub>Bn), 38,1 (CH), 32,4 (2CH<sub>2</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 516,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1031,8 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 516,3121 encontrado 516,3124.

Ejemplo 59: 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol (R665)

4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9-(fenilsulfonil)-9H-pirido[2,3-b]indol

El 9-bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (bloque de construcción A, 50 mg, 0,0967 mmol) y bencilpiperazina (0,21 ml, 12,5 eq) se calentaron a 150 °C durante 7 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó 3 veces con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 100:0 a 98:2) para producir el producto deseado con un rendimiento del 57 % (36,1 mg) como un sólido amorfo sin color.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,07 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 1,9$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 5H), 7,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 4H), 3,30 - 3,18 (m, 4H), 2,88 - 2,68 (m, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 2,40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,3 (C), 152,9 (C), 150,6 (C), 147,9 (CH), 138,9 (C), 137,8 (C), 136,8 (C), 135,6 (C), 133,8 (CH), 132,2 (C), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,7 (CH), 127,4 (CH), 125,8 (CH), 123,1 (C), 120,7 (CH), 116,3 (CH), 114,7 (CH), 110,4 (C), 108,5 (CH), 63,1 (CH<sub>2</sub>), 55,2 (2CH<sub>2</sub>), 53,0 (2CH<sub>2</sub>), 50,6 (2CH<sub>2</sub>), 49,0 (2CH<sub>2</sub>), 46,3 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI)  $m/z$ : 657,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1314,7 [2M+H]<sup>+</sup>; 516,5 [M-SO<sub>2</sub>Ph+H]<sup>+</sup>.

4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



Después de la desprotección de 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9-(fenilsulfonil)-9H-pirido[2,3-b]indol según el procedimiento típico A, el producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 94:6) para producir el producto deseado con un rendimiento del 42 % como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,59 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,42 (br s, 4H), 3,36 - 3,26 (m, 4H), 2,83 (br s, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 4H), 2,40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,5 (C), 154,4 (C), 150,2 (C), 146,9 (CH), 138,1 (C), 136,9 (C), 133,8 (C), 133,3 (C), 129,4 (CH), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 127,5 (CH), 124,7 (CH), 121,2 (C), 121,2 (CH), 116,6 (CH), 111,2 (CH), 107,8 (C), 104,7 (CH), 63,3 (CH<sub>2</sub>), 55,4 (2CH<sub>2</sub>), 53,3 (2CH<sub>2</sub>), 50,5 (2CH<sub>2</sub>), 49,3 (2CH<sub>2</sub>), 46,4 (NCH<sub>3</sub>); MS (ESI) m/z: 517,5 [M+H]<sup>+</sup>; 1033,8 [2M+H]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 517,3074 encontrado 517,3054.

A menos que se indique lo contrario, todos los ésteres pinacólicos borónicos usados en los ejemplos anteriores 1 a 59 estaban disponibles comercialmente o se obtuvieron mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Los Ejemplos 1 a 59 representan modalidades individuales de esta invención.

#### Actividad Biológica

#### Ensayos bioquímicos y celulares

Los compuestos de la invención que se han analizado en el ensayo de quinasa *in vitro* basado en ELISA descrito anteriormente y en el ensayo de proliferación celular por captación de timidina tritiada en células BAF3 se tabulan en la tabla siguiente.

Número del ejemplo	ELISA		BaF3				
	CI50 de ALK WT (μM)	CI50 de ALK L1196M (μM)	CI50 parental (uM)	CI50 de NPM/ALK WT (uM)	CI50 de NPM/ALK L1196M (μM)	Índice de selectividad (WT)	Índice de selectividad (1196M)
1	2,1	1	1,4	0,55	0,94	3	1
2	0,5	N/A	0,8	1,1	0,86	1	1
3	7,6	6,4	2,4	1	0,51	2	5
4	0,35	0,35	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5	0,66	0,68	>25	2,8	2,6	>9	>10
6	0,25	0,32	9,5	2,7	1,8	4	5
7	1,2	0,17	4,1	0,59	1,6	7	3
8	2,2	0,9	5	0,69	0,9	7	6
9	1,7	0,35	25	43	2,5	1	10
10	0,32	0,11	2,1	1,1	1,4	2	2
11	0,26	0,16	1,7	1,5	0,88	1	2
12	0,11	0,052	>50	50	17	1	>3



ES 2 641 816 T3

	13	0,37	0,091	7,6	4	5	2	2
	14	0,28	0,12	>25	>25	21	1	1
5	15	0,97	0,39	6,3	4,1	3,1	2	2
	16	0,20	0,04	8,7	1,5	0,9	6	10
	17	0,21	0,14	2,7	1,8	1,9	2	1
10	18	0,46	0,15	5,1	1,9	1,6	3	3
	19	0,88	0,32	2	1,1	0,67	2	3
	20	10	0,90	3,6	0,52	0,045	7	80
15	21	1,5	0,7	3,7	2,2	0,46	2	8
	22	2,9	0,88	3,9	3	0,59	1	7
	23	0,61	0,15	2,3	1,1	0,36	2	6
20	24	0,052	0,052	18	6,1	1,7	3	11
	25	1,2	1,6	7,5	1,8	0,91	4	8
	26	0,52	0,59	0,63	0,61	0,21	1	3
25	27	1,5	1,8	2,4	1,1	0,27	2	9
	28	0,27	0,16	0,8	0,72	0,7	1	1
	29	0,16	0,28	0,68	0,42	0,78	2	1
30	30	1,4	1,5	0,22	0,099	0,089	2	2
	31	1,0	2,3	0,93	0,48	0,079	2	12
	32	3,2	7,1	6,9	2,5	2,3	3	3
35	33	1,4	0,23	1	0,37	0,47	3	2
	34	0,56	0,18	0,86	0,49	0,29	2	3
	35	3,3	1,9	0,48	0,080	0,088	6	5
40	36	8,5	0,89	7,1	6	0,7	1	10
	37	0,17	0,13	4,4	3,7	2,7	1	2
40	38	0,75	0,29	1,5	0,65	0,76	2	2
	39	1,1	0,27	1,2	0,51	0,26	2	5
45	40	0,89	0,13	0,92	0,41	0,46	2	2
	41	1,1	0,14	2,5	1,2	1,1	2	2
	42	1,2	0,29	2,1	0,91	0,74	2	3
50	43	4,9	6,2	3,4	1,9	3,2	2	1
	44	29	43	0,35	0,17	0,15	2	2
	45	3,8	0,91	2,1	1,1	0,72	2	3
55	46	5,7	10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	47	6,8	2,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	48	0,84	7,2	2,1	1,8	1,2	1	2
	49	1,8	0,92	3,2	3,2	0,58	1	6
60	50	8,2	2,3	1,1	0,59	0,34	2	3

65

## ES 2 641 816 T3

5	51	2,8	0,83	0,72	0,24	0,14	3	5
	52	0,31	0,022	0,81	0,82	0,47	1	2
	53	4,3	1,3	1,8	1,4	0,64	1	3
	54	2,2	2,1	2,2	1,8	1,7	1	1
	55	7,9	3,2	5,1	5,0	3,1	1	2
10	56	7,9	19	2,2	2,2	1,0	1	2
	57	18	8,7	0,79	0,37	0,21	2	4
	58	0,20	0,032	3,3	1,2	0,60	3	6
15	59	1	0,69	0,83	0,84	0,78	1	1

### Actividad in vivo

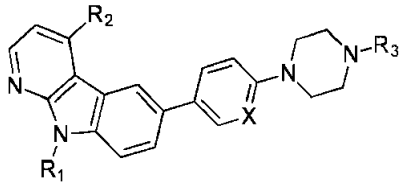
Los estudios in vivo fueron aprobados por el Ministerio Italiano de Investigación y por el comité interno de Ética de la Universidad y se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices para reducir el dolor animal. Diez millones de células Karpas299 NPM/ALK+ se inyectaron subcutáneamente en el flanco derecho de ratones SCID. Diez días más tarde, cuando los tumores alcanzaron el tamaño de 100 mm<sup>3</sup> en promedio, los ratones se asignaron al azar al brazo de control, recibiendo sólo vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5 % y Tween80 al 0,1 %) o al brazo de tratamiento, recibiendo el compuesto R533 por sonda oral, 150 mg/kg dos veces al día. El tamaño del tumor se midió dos veces por semana con un calibre. La toxicidad general se evaluó mediante el control de la pérdida de peso, y por inspección visual de cualquier signo de estrés o sufrimiento, incluyendo el cierre de los ojos o abultamiento, pelo rizado/grisáceo, reducción de la movilidad, somnolencia, diarrea. Los resultados del estudio se exponen en la Figura, y muestran un efecto notable.

30

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)

5



(I)

10

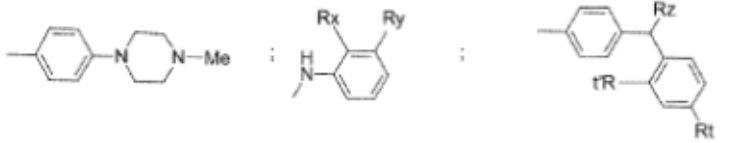
en donde:

R1 es H o alquilo C1-C3

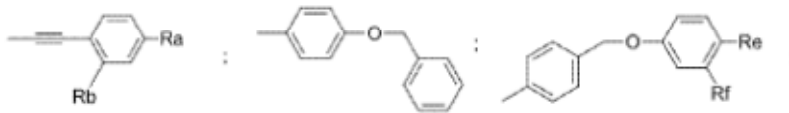
R2 es halógeno o

15

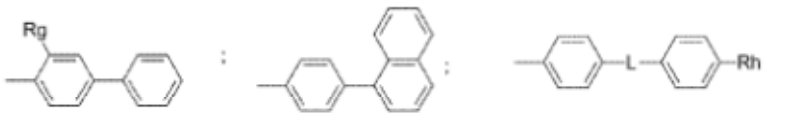
20



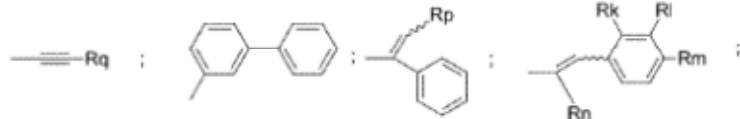
25



30

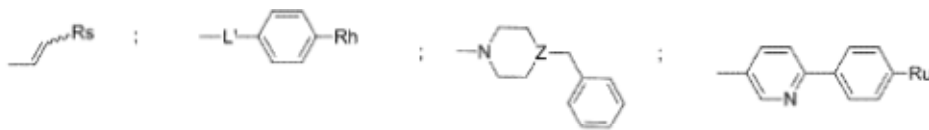


35

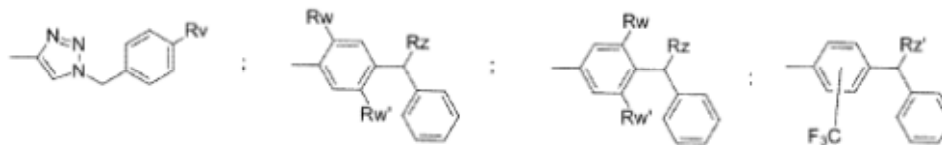


40

45



50



55

X es CH o N

R3 es alquilo C1-C3 o (1-metilpiperidin-4-il)

Rx y Ry son H o nitro

Rz y Rz' son H, OH u oxo

60

Rt y R't pueden ser iguales o diferentes y son H o alcoxi C1-C3

Ra es H o F

Rb es H, alcoxi C1-C3, trifluorometilo o halógeno

Re es H o halógeno

Rf es H, alquilo C1-C3 o trifluorometilo

65

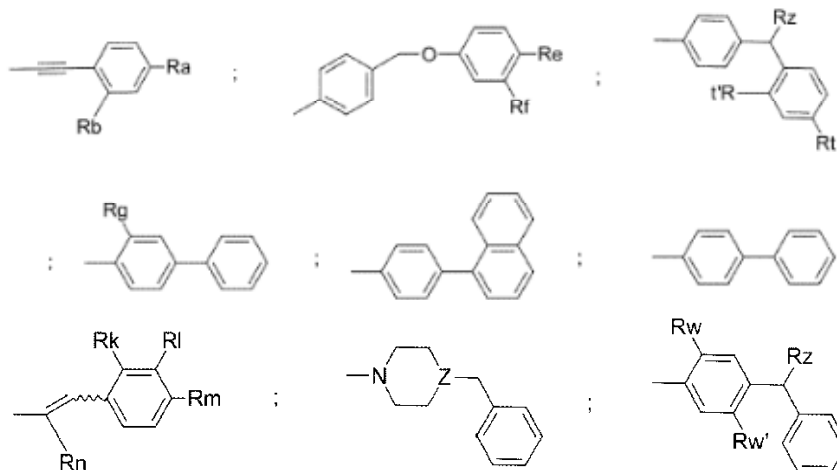
Rg es H o F  
 Rk es H, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 R1 es H o F  
 Rm es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, F o trifluorometilo  
 5 Rn es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros  
 Rp es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros  
 Rq es H o tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilsililo  
 Rs es tris(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilsililo  
 Rh es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 10 Ru es H o F  
 Rv es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 Rw y Rw' pueden ser iguales o diferentes y son hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 L y L' son O, S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 Z es C o N  
 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en donde

R1 es H o metilo  
 R2 es como se definió en la reivindicación 1  
 20 X es CH o N  
 R3 es metilo o 1-metilpiperidin-4-ilo  
 Rx y Ry son H o nitro  
 Rz es H, OH u oxo  
 Rz' es H  
 25 Rt y R't pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H o metoxi  
 Ra es H o F  
 Rb es H, metoxi, trifluorometilo, F o Cl  
 Re es H o Cl  
 Rf es H, metilo o trifluorometilo  
 30 Rg es H o F  
 Rk es H, C1, F, trifluorometilo, metoxi, metilsulfonamino  
 R1 es H o F  
 Rm es H, metoxi, F o trifluorometilo  
 35 Rn es H, metilo, etilo o fenilo  
 Rp es etilo o fenilo  
 Rq es H o triisopropilsililo  
 Rs es triisopropilsililo  
 Ru es F  
 Rv es metilo  
 40 Rw y Rw' son hidroxilo y metoxi, respectivamente, o ambos son metoxi  
 Z es C o N  
 L es O y Rh es H  
 L' es S y Rh es metoxi

3. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

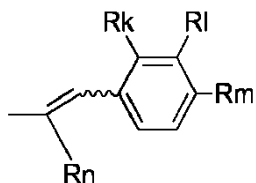
R1 es H  
 R2 es



X es CH

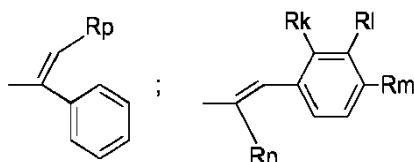
y en donde R3, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rk, Rl, Rm, Rn, Rz, Rt, R't, Rp, Z, Rw y Rw' son como se definieron en las reivindicaciones 1 o 2.

- 5 4. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3 en donde R1, R2, R3, X, L, L', Z, Rx, Ry, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rh, Rk, Rl, Rm, Rp, Rq, Rs, Rz, Rz', Rt, R't, Ru, Rv, Rw y Rw' son como se definieron en las reivindicaciones 1 a 3 y en donde cuando R2 es



entonces dos de Rk, Rl y Rm son H mientras que el tercero es como se definió en las reivindicaciones 1 a 3.

- 20 5. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4 en donde R2 se selecciona de la lista de



30 y Rk, Rl, Rm, Rn y Rp se definen en las reivindicaciones 3 o 4.

- 35 6. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5 en donde R3 es metilo y en donde R1, R2, X, L, L', Z, Rx, Ry, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rh, Rk, Rl, Rm, Rn, Rp, Rq, Rs, Rz, Rz' Rt, R't, Ru, Rv, Rw y Rw' son como se definieron en las reivindicaciones 1 a 5.

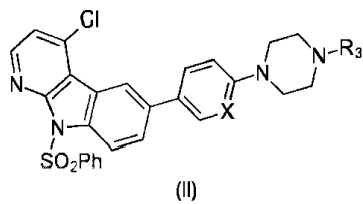
7. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5 en donde R3 es (1-metilpiperidin-4-il), R1, R2, X, L, L', Z, Rx, Ry, Ra, Rb, Re, Rf, Rg, Rh, Rk, Rl, Rm, Rn, Rp, Rq, Rs, Rz, Rz' Rt, R't, Ru, Rv, Rw y Rw' son como se definieron en las reivindicaciones 1 a 5.

- 40 8. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, seleccionados de la lista de:

- (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-6-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-(2-fenilvinil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-Bifenil-4-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-[2-(3-Fluorofenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-[2-(4-Metoxifenil)vinil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-(4-Benciloxifenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[4-(3-(trifluorometil)fenoximetil)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-(2-(2-Metoxifenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido [2,3-b]indol;
- (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-[4-(4-Cloro-3-metil-fenoximetil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-feniletinil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-(2-(4-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-(3-Fluorobifenil-4-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-(4-Bencilfenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-Bifenil-3-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-((2-Metoxifenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-((4-Fluorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 4-((2-Fluorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-(2-(2-Fluorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (E)-4-(2-(2-Clorofenil)vinil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(3-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina;
- 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina;
- 4-((2-Clorofenil)etinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;

- 4-((2-Metoxifenil)etnil)-9-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4,6-Bis-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencilfenil)-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido [2,3-b]indol;
  - (E)-6-(4-(4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil))-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-N-(2-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina;
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilprop-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanol;
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanona;
  - 4-Cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-N-[2-(2-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-vinil)fenil]-metanosulfonamida;
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(4-naftalen-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-4-(1,2-Difenilvinil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(1-fenil-but-1-enil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-fenilbut-1-en-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-[4-(2,4-DimetoxiBencil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-4-[1-(2-Metoxifenil)-prop-1-en-2-il]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[1-(2-(trifluorometil)fenil)-prop-1-en-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-((triospropilsilil)etnil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E) y/o (Z)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(triospropilsilil)vinil)-9H-pirido[2,3-b]indol; and
  - 4-etnil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol.
9. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, seleccionados de la lista de:
- 4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(1-(4-metilbencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona;
  - (2-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanona;
  - 4-(4-Bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 2-Bencil-4-metoxi-5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil);
  - 4-(4-Bencil-3-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencil-2-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencil-3,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (2,5-dimetoxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)fenil)(fenil)metanol;
  - 4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol; y
  - 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol.
10. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 2, seleccionados de la lista de:
- 4-Bifenil-4-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol (R510a);
  - (E)-4-(2-(2-Metoxifenil)vinil))-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido [2,3-b]indol;
  - (E)-6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil))-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-[4-(4-Cloro-3-metilfenoximetil)fenil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - (E)-4-(2-(4-Fluorofenil)vinil))-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencilfenil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-Bifenil-3-il-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-((2-Metoxifenil)etnil)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 6-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(3-nitrofenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-4-amina;
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanol;
  - 4-{6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il}-fenil)fenil-metanona;
  - 6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]-4-(4-naftalen-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
  - 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol; y
  - 4-(4-Bencil-2,5-dimetoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol.
11. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10 para usar como medicamentos para el tratamiento del cáncer.
12. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10 para usar como medicamento para el tratamiento de un cáncer seleccionado de la lista de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma difuso de células B grandes, tumores inflamatorios miofibroblásticos, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma esofágico de células escamosas, carcinoma medular renal, leucemia mieloide, cáncer de mama y carcinoma colorrectal.
13. Compuestos de fórmula (II)

5



10

en donde R3 y X son como se definieron en las reivindicaciones 1 a 3.

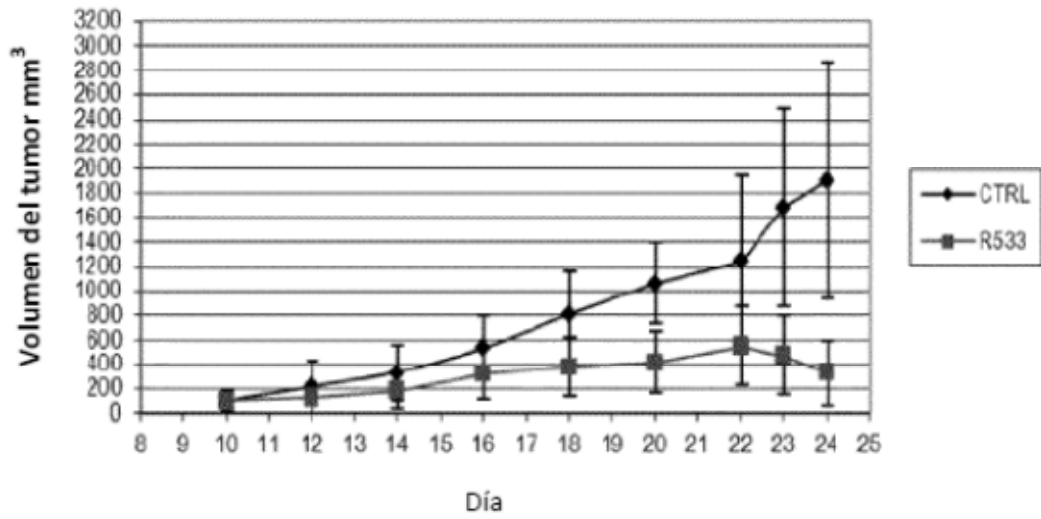
14. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 13, seleccionados de la lista de:

15

- 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-[4-(6-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-9H-pirido[2,3-b]indol; y
- 9-Bencenosulfonil-4-cloro-6-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol.

20

15. El uso de los compuestos de conformidad con la reivindicación 13 o 14 en la preparación de los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10.



Figura