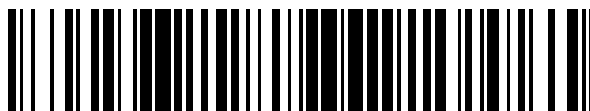


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 998**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	C07D 209/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 209/14	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 209/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014 PCT/US2014/044247**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14210255**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014 E 14817453 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3013337**

54 Título: **Carboxamidas primarias como inhibidores de btk**

30 Prioridad:

26.06.2013 US 201361839729 P
30.10.2013 US 201361897577 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2019

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

BONAFOUX, DOMINIQUE;
DAVIS, HEATHER, M.;
FRANK, KRISTINE, E.;
FRIEDMAN, MICHAEL, M.;
HEROLD, J., MARTIN;
HOEMANN, MICHAEL, Z.;
HUNTLEY, RAYMOND;
OSUMA, AUGUSTINE;
SHEPPARD, GEORGE;
SOMAL, GAGANDEEP, K.;
VAN CAMP, JENNIFER;
VAN EPPS, STACY, A.;
VASUDEVAN, ANIL;
WALLACE, GRIER, A.;
WANG, LU;
WANG, LU;
WANG, ZHI;
WILSON, NOEL, S. y
XU, XIANGDONG

ES 2 708 998 T3

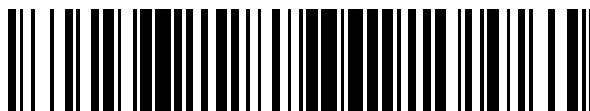
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 998**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 708 998 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

Carboxamidas primarias como inhibidores de btk

5 Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y en el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial, no limitante, de esta cinasas incluye: tirosina cinasas no receptores como la familia Tec (BTK, ITK, Tec, ETK/BMX y RLK/TXK), la familia de la cinasa Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2); las cinasas de fusión, como BCR-Abl, la cinasa de adhesión focal (FAK), Fes, Lck y Syk; los receptores tirosina cinasas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor cinasa para el factor de células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, c-Met, y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos, FGFR3; y serina/treonina cinasas como b-RAF, proteínas cinasas activadas por mitógenos (por ej., MKK6) y SAPK2 β . Se ha observado actividad aberrante de cinasas en muchas enfermedades que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos, así como enfermedades resultantes de la activación inadecuada de los sistemas inmunitario y nervioso. Los nuevos compuestos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas cinasas y por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas.

La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una tirosina cinasa no receptor con un papel clave en la señalización de inmunorreceptores (BCR, Fc ϵ R, Fc γ R, DAP12, Dectin-1, GPVI etc) en una multitud de células hematopoyéticas que incluyen los linfocitos B, las plaquetas, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos, los macrófagos y los neutrófilos así como los osteoclastos implicados en la destrucción ósea (por revisiones, véase Brunner et al., 2005 *Histol. Histopathol.*, 20:945, Mohamed et al., 2009 *Immunol. Rev.*, 228:58). Se sabe que las mutaciones en BTK conducen a agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) en los humanos y a inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (Xid) en ratones, que se caracterizan por la producción limitada de linfocitos B y por títulos de anticuerpos reducidos (Lindvall et al., 2005 *Immunol. Rev.*, 203:200). La acción combinada de BTK en múltiples tipos de células la vuelve una diana atractiva para una enfermedad autoinmunitaria. BTK está relacionada en homología de secuencia a otras cinasas de la familia Tec (ITK, Tec, ETK/BMX y RLK/TXK).

En los linfocitos B, BTK es necesaria para el desarrollo de los linfocitos B y para la movilización de Ca²⁺ luego de la activación del receptor de los linfocitos B (BCR) (Khan et al., 1995 *Immunity* 3:283; Genevier et al., 1997 *Clin. Exp. Immun.*, 110:286) donde se cree que se encuentra en una etapa posterior de las cinasas de la familia Src (como Lyn), Syk y PI3K. BTK ha demostrado ser importante para las respuestas a antígenos tanto timodependientes como timoindpendientes del tipo 2 (Khan et al., *Immunity* 1995; 3; 283). En los mastocitos, estudios que utilizan ratones con BTK inactivada (Hata et al., 1998 *J. Exp. Med.*, 187:1235; Schmidt et al., 2009 *Eur. J. Immun.*, 39:3228) indican un rol para BTK en la señalización inducida de Fc ϵ RI, la liberación de histamina y la producción de citocinas como TNF, IL-2 e IL-4. En las plaquetas, BTK es importante para la señalización a través del receptor glucoproteína VI (GPVI) que responde a colágeno y que ha demostrado promover la agregación plaquetaria y contribuir a la producción de citocinas a partir de sinoviocitos tipo fibroblastos (Hsu et al., 2013 *Immun. Letters*, 150:97). En los monocitos y los macrófagos, la acción de BTK es invocada en la señalización inducida de Fc γ RI y también puede tener un papel en las respuestas de citocinas inducidas por receptores tipo Toll que incluyen TLR2, TLR4, TLR8 y TLR9 (Horwood et al., 2003 *J. Exp. Med.*, 197:1603; Horwood et al., 2006 *J. Immunol.*, 176:3635; Perez de Diego et al., 2006 *Allerg. Clin. Imm.*, 117:1462; Doyle et al., 2007 *J. Biol. Chem.*, 282:36959; Hasan et al., 2007 *Immunology*, 123:239; Sochorava et al., 2007 *Blood*, 109:2553; Lee et al., 2008, *J. Biol. Chem.*, 283:11189).

Por consiguiente, se espera que la inhibición de BTK intervenga en varias uniones críticas de las reacciones inflamatorias que resultan en una supresión efectiva de la respuesta autoinmunitaria. Dado que dichas enfermedades que involucran la activación del receptor de linfocitos B, las interacciones anticuerpo-receptor Fc y la señalización del receptor GPVI se pueden modular mediante el tratamiento con inhibidores de BTK, es probable que la inhibición de BTK actúe tanto sobre el inicio de la enfermedad autoinmunitaria bloqueando la señalización de BCR como sobre la fase efectora mediante la anulación de la señalización de FcR en macrófagos, neutrófilos, basófilos y mastocitos. Además, el bloqueo de BTK proporcionaría un beneficio adicional mediante la inhibición de la maduración de los osteoclastos y, por lo tanto, atenuaría las erosiones óseas y la destrucción general de las articulaciones asociada a la artritis reumatoide. La inhibición de BTK puede ser útil en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo (pero no exclusivamente), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM) y reacciones de hipersensibilidad tipo I como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma alérgica y anafilaxia sistémica. Para una revisión sobre BTK como diana para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, así como para las leucemias y los linfomas, véase Uckun & Qazi, 2010 *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20:1457. Debido a que BTK se expresa mucho en cánceres del sistema hematopoyético y se cree que la señalización dependiente de BTK está desregulada en ellos, se espera que los inhibidores de BTK sean tratamientos útiles para los linfomas de linfocitos B/leucemias y otras enfermedades oncológicas, por ejemplo (pero no exclusivamente) leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia

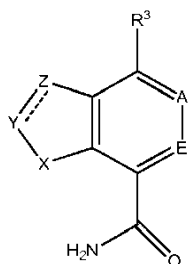
linfocítica crónica (LLC), linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma linfocítico de linfocitos pequeños (LLCP) y leucemia mieloide aguda (por una revisión, véase Buggy & Elias 2012 Int Rev Immunol. 31:119). En conjunto, los inhibidores de BTK proporcionan un método sólido para tratar una cantidad de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios así como cánceres hematológicos.

5

Resumen de la invención

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, en una primera realización, los compuestos de la invención son compuestos de fórmula (I)

10



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

15

X es NR² y R² es H;

Y es CR¹ y R¹ de Y es H, etenilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazepinilo opcionalmente sustituido, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, ciclohexenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo opcionalmente sustituido, pirano[4,3-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, 3*H*-piridin-1-ona opcionalmente sustituida, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, 2,5-dihidropirrolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido o tetrahidro-2*H*-tiopiranilo opcionalmente sustituido;

20

25

30

donde R¹ de Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, CN, =O, (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₄)alqueno, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-morfolinilo, -C(O)-pirrolidinilo, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)(C₂-C₄)alqueno, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂-pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o 4-metilpiperazincarbonilo;

35

40

Z es CR¹ y R¹ de Z es H, (C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)CH₂Cl, -NHC(O)CH₂CN, -NHC(O)(C₂-C₄)alqueno, -NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -NHC(O)CH₂-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o pirazolilo sustituido con CH₃;

A es N o CR⁴;

E es N o CR⁵;

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰²;

45

R³⁰¹ es un enlace, N(H), N(CH₃), CH₂, C(H)((C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido), O u OCH₂;

L es azetidínilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, [1,4]oxazepanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido; o

50

L es L¹-L² donde

L¹ es ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido;

L² es N(H), N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH(CH₃)₂), N(oxetanilo), N(CH₂-ciclopentilo), N(CH₂-tiazolilo), O, S(O)₂N(H) o CH₂N(H);

55

donde L o L¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre

halógeno, CN, OH, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquilo, -CH₂OH, -N(H)CH₂-heteroarilo, benciloxi y -OCH₂-heteroarilo;

R³⁰² es -C(O)CH₃, -C(O)C(O)CH₃, -C(O)CF₂(Cl), -CH(CH₃)₂, -CH₂Cl, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₃,
5 -C(O)CH₂F, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)(Cl), -C(O)CH₂CH(CH₃)CH₃, -
C(O)CH(Cl)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CH₂, -C(O)C≡CH, -C(O)CH=CHCl, -
C(O)CH=CHCH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(CH₂CH₃)=CH₂, -C(O)CH=CHCH(CH₃)₂, -
C(O)CH=CHC(O)OH, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OCH₃, -
C(O)CH=CHC(O)OCH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₃, -C(O)CH=CHC(O)CH₂CH₂OCH₃, -
10 C(O)CH=CHC(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₂OCH₃, -
C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)C(CN)=C(OH)(CH₃), -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente
sustituido-C(O)CH=CHCH₂N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂-
tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHC(O)NH₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)-ciclopropilo
opcionalmente sustituido, -C(O)C(CH₃)=CHCH₃, -C(O)C(CH₃)=CHCH₂CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(CH₃)₂, -
15 C(O)C(=CH₂)CH₂NH₂, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(H)(CH₃), -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂-morfolinilo
opcionalmente sustituido, -C(O)C(=CH₂)-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-benzo[d]isotiazolilo
opcionalmente sustituido, -C(O)-CH₂-O-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-tiazolilo opcionalmente
sustituido, -CH₂CH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido, -
C(O)CH₂CH₂-piperazinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -
C(O)CH₂O-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂ pirrolidinilo opcionalmente sustituido, -
20 C(O)CH=CH ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -
C(O)CH=CHCH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente sustituido, -
C(O)CH=CH-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-tiazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-
ciclohexenilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-ciclohexilo opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentenilo
opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo opcionalmente sustituido,
25 tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazinilo opcionalmente sustituido, dihidro-isoindolilo opcionalmente sustituido,
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-
isoxazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-oxazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente
sustituido, -C(=O)-fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-piperidinilo
opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-piridazinilo opcionalmente
30 sustituido, -C(O)-piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo
opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahydrobenzo[b]tiofenilo
opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiridinilo
opcionalmente sustituido, -C(O)-tiazolilo, -C(O)N(H)-tiazolilo, -C(O)NHCH₂CN o -S(O)₂CH=CH₂;
35 donde R³⁰² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre
halógeno, CF₃, OCF₃, =O, CHF₂, CN, C(O)OH, OH, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-
C₄)alquilOH, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)N(C₁-C₄)alquil)₂, -
C(O)N(H)ciclopropilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂ o bencilo opcionalmente sustituido;
R⁴ es H, deuterio o CN
R⁵ es H, deuterio, halógeno o (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido;

40 donde el sustituyente opcional en R⁵ es uno o más grupos elegidos independientemente entre grupos (C₁-
C₈)alquilo, grupos (C₂-C₈)alquenilo, grupos (C₂-C₈)alquinilo, grupos (C₃-C₁₀)cicloalquilo, halógeno, grupos
(C₁-C₈)alquil halogenados como -CF₃, grupos -O-(C₁-C₈)alquilo, =O, =CH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, (C₁-
C₄)alquil-OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, grupos -S-(C₁-C₈)alquilo, -SH, grupos -NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-
45 C₈)alquil)₂, -NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -
CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -
CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-
C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(C₁-C₆)heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -
NHC(O)(C₂-C₄)alquenilo, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂(C₁-C₆)heteroarilo, -S(O)₂(C₁-
50 C₆)heterociclilo, 4-metilpiperazinacarbonilo, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, grupos -C(O)NH(C₁-C₈)alquilo, -
C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -C(O)N(H)(C₃-C₈)cicloalquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -NHC(O)H, grupos -
NHC(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -NHC(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)H, grupos -N((C₁-
C₈)alquil)C(O)(C₁-C₈)alquilo, -NHC(O)NH₂, grupos -NHC(O)NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-
55 C₈)alquil)C(O)NH₂, grupos -NHC(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, -N((C₁-
C₈)alquil)C(O)NH((C₁-C₈)alquil), -NHCH₂-heteroarilo, -OCH₂-heteroarilo, -C(O)H, grupos -C(O)(C₁-
C₈)alquilo, -CN, -NO₂, grupos -S(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂N((C₁-
C₈)alquil)₂, grupos -S(O)₂NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂NH(C₃-C₈)cicloalquilo, grupos -S(O)₂NH₂, grupos -
NHS(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-C₈)alquil)S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -(C₁-C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquilo,
60 grupos -O-(C₁-C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquilo, -C(O)OH, grupos -C(O)O(C₁-C₈)alquilo, NHOH, grupos NHO(C₁-
C₈)alquilo, grupos (C₁-C₈)alquilo -O-halogenados como -OCF₃, o grupos (C₁-C₈)alquilo -S(O)₂-halogenados
como -S(O)₂CF₃, grupos (C₁-C₈)alquilo -S-halogenados como -SCF₃, -(C₁-C₆)heterociclilo como pirrolidina,
tetrahydrofurano, pirano o morfolina, -(C₁-C₆)heteroarilo como tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol, -
fenilo, bencilo, grupos -NHC(O)O-(C₁-C₆)alquilo, grupos -N((C₁-C₆)alquil)C(O)O-(C₁-C₆)alquilo, grupos -
C(=NH)-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=NOH)-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=N-O-(C₁-C₆)alquil)-(C₁-C₆)alquilo o -
CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización, donde Y es CR¹ donde R¹ es H, CH₃, pirazolilo sustituido, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo o tetrahidrofurano;

Z es CR¹ donde R¹ es H;

E es CR⁵ donde R⁵ es H;

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰² donde

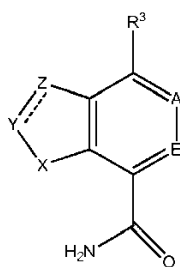
R³⁰¹ es un enlace, -O-, -N(H)-, -N(CH₃)- o -C(H)(CH₃)-;

L es azetidino, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, morfolino, [1,4]oxazepano, piperidino o pirrolidino; donde el azetidino está opcionalmente sustituido con CH₃; y

donde el piperidino está opcionalmente sustituido con -CH₂OH; y

R³⁰² es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CH.

En un primer aspecto, se da a conocer además un compuesto de fórmula (I):



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, isómeros o estereoisómeros, donde:

X es NR² o S;

Y es N o CR¹, y Z es N o CR¹; o, Y es CR¹R² y Z es CR¹R²;

A es N o CR⁴;

E es N o CR⁵;

R¹ es independientemente H, deuterio, CN, halógeno, CF₃, -NR^cR^c, -N(R^a)C(O)R^b, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido;

R² es independientemente H, deuterio o (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido;

R³ es halógeno, -N(R^a)₂, arilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰² donde

R³⁰¹ es un enlace, -O-, -OCH₂-, -NR^d-o (C₁-C₃)alqueno opcionalmente sustituido, y

L es fenilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos, al menos uno que es nitrógeno; o

L es -L¹-L² donde L¹ está unido a R³⁰¹ y

L¹ es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o carbociclo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido o un heterociclilo saturado o parcialmente saturado;

y L² es un enlace, CH₂, NR^d, CH₂N(H), S(O)₂N(H) u -O-;

R³⁰² es CN, -CH₂CN, -C(=O)R^{302a} opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido o -S(O)₂(C₂)alqueno opcionalmente sustituido;

donde R^{302a} es (C₁-C₄)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₄)alqueno opcionalmente sustituido, (C₂-C₄)alquino, -C(O)-(C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -N(H)-heteroarilo opcionalmente sustituido o -(CH₂)_n-heterociclilo insaturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, deuterio, CN, (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente

sustituido;

donde el heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido y el heteroarilo opcionalmente sustituido contienen al menos un átomo de nitrógeno; o

R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 átomos saturado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 o 6 átomos saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más heteroátomos elegidos entre N, S y O;

R⁵ es H, deuterio, halógeno o (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido;

R^a se elige independientemente entre H, -C(O)-(C₂-C₆)alquenilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heterociclilo opcionalmente sustituido o -(CH₂)_n-heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b es H, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquenilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquinilo opcionalmente sustituido, -CH₂-O-arilo opcionalmente sustituido o -CH₂-O-heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^d es H, heterociclilo opcionalmente sustituido, -(CH₂)-(C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido, -(CH₂)-heteroarilo opcionalmente sustituido o (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido;

R^f es (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₄)alquenilo opcionalmente sustituido o (C₂-C₄)alquinilo opcionalmente sustituido; y

n es independientemente 0 o 1.

En un segundo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, donde Y es CR¹ y R¹ de Y es H, etenilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, ciclohexenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, isocromanilo opcionalmente sustituido, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo opcionalmente sustituido, pirano[4,3-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, 3*H*-piridin-1-ona opcionalmente sustituida, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, 2,5-dihidropirrolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido o tetrahidro-2*H*-tiopiranilo opcionalmente sustituido.

En un tercer aspecto, se da a conocer un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde R¹ es H o R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en CN, OH, =O, halógeno, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)C(O)R^e, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-heterociclilo opcionalmente sustituido, -N(H)C(O)CH₃, N(CH₃)₂, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂-pirrolidinilo, (C₁-C₄)alcoxi, -CH₂-morfolinilo, -CH₂CH₂-morfolinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo;

donde R^e es (C₁-C₃)alquilo, -CH₂Cl, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(=CH₂)CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-piperidinilo, -CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido.

En un cuarto aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde R³ es -N(H)C(O)CH=CH₂, isoxazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido.

En un quinto aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre -NH₂, -NHCH₃, (C₁-C₄)alquilo y -C(O)(C₂-C₄)alquenilo.

En un sexto aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde X es NR² y R² es H.

En un séptimo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde Y es CR¹ y R¹ de Y es H, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

En un octavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde Y es CR¹ y R¹ de Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos

independientemente entre halógeno, (C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alquilo y -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo.

En un noveno aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde

- 5 Z es N o Z es CR¹ y R¹ de Z es H; y
A es CR⁴ y R⁴ es H o azetidino sustituido con -C(O)CH=CH₂.

En un décimo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes donde el compuesto es

- 10 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
2-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(piridin-3-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
2-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
2-(4-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida;
15 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(piridin-4-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(tiofen-2-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
20 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(5-aminopiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminoetilamino)-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminoetilamino)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
25 4-(pirimidin-5-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1H-pirazol-4-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1H-pirazol-5-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
2-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(tiazol-2-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
30 4-(piridin-2-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(tiofen-3-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1H-pirazol-3-il)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
35 2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-fenil-1H-indol-7-carboxamida;
4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
40 4-(2-aminoetilamino)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilamino)-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida;
4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
45 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida; o
2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida.

- 50 En un onceavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero donde R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰² y R³⁰¹ es un enlace, N(H), N(CH₃), CH₂, C(H)((C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido), O u OCH₂.

En un doceavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero u onceavo donde

- 55 L es azetidino opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano opcionalmente sustituido, 1,4-dioxano opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, [1,4]oxazepanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido; o
L es L¹-L² donde

- 60 L¹ es ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido;
L² es N(H), N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH(CH₃)₂), N(oxetanil), N(CH₂-ciclopentil), N(CH₂-tiazolil), O, S(O)₂N(H) o CH₂N(H).

En un treceavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero y onceavo y doceavo donde L o L¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, CN, OH, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquilo, -CH₂OH, -N(H)CH₂-heteroarilo, benciloxi y -OCH₂-heteroarilo.

En un catorceavo aspecto se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero y onceavo a treceavo donde R³⁰² es -C(O)CH₃, -C(O)C(O)CH₃, -C(O)CF₂(Cl), -CH(CH₃)₂, -CH₂Cl, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂F, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)(Cl), -C(O)CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(O)CH(Cl)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CH₂, -C(O)C≡CH, -C(O)CH=CHCl, -C(O)CH=CHCH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(CH₂CH₃)=CH₂, -C(O)CH=CHCH(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OH, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OCH₃, -C(O)CH=CHC(O)OCH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₃, -C(O)CH=CHC(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂OCH₃, -C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)C(CN)=C(OH)(CH₃), -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂-tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHC(O)NH₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)C(CH₃)=CHCH₃, -C(O)C(CH₃)=CHCH₂CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)C(=CH₂)CH₂NH₂, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(H)(CH₃), -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)C(=CH₂)-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-CH₂-O-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-tiazolilo opcionalmente sustituido, -CH₂CH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂-piperazinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-tiazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclohexenilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-ciclohexilo opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentenilo opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazinilo opcionalmente sustituido, dihidro-isoindolilo opcionalmente sustituido, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-isoxazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-oxazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-piridazinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahydrobenzo[b]tiofenilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tiazolilo, -C(O)N(H)-tiazolilo, -C(O)NHCH₂CN o -S(O)₂CH=CH₂.

En un quinceavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero o treceavo a catorceavo donde X es NR² y R² es H.

En un dieciseisavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero o treceavo a quinceavo donde Y es CR¹ y R¹ de Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, CN, =O, (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₄)alqueno, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquino, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-morfolinilo, -C(O)-pirrolidinilo, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)(C₂-C₄)alqueno, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂-pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o 4-metilpiperazinacarbonilo.

En un diecisieteavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero o treceavo a dieciseisavo donde Z es CR¹ y R¹ de Z es H, (C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)CH₂Cl, -NHC(O)CH₂CN, -NHC(O)(C₂-C₄)alqueno, -NHC(O)(C₂-C₄)alquino, -NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -NHC(O)CH₂-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o pirazolilo sustituido con CH₃.

En un dieciochoavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero o treceavo a diecisieteavo donde R³⁰² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, CF₃, OCF₃, =O, CHF₂, CN, C(O)OH, OH, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₄)alquilCN, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)N(C₁-C₄)alquil)₂, -C(O)N(H)ciclopropilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂ o bencilo opcionalmente sustituido.

En un diecinueveavo aspecto, se da a conocer además un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos

primero a tercero o treceavo a dieciochoavo donde

X es NR² donde R² es H;

Y es CR¹ donde R¹ es H, CH₃, pirazolilo sustituido, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo o tetrahidrofuranilo;

Z es CR¹ donde R¹ es H;

5 E es CR⁵ donde R⁵ es H;

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰² donde

R³⁰¹ es un enlace, -O-, -N(H)-, -N(CH₃)- o -C(H)(CH₃)-;

L es azetidino, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, morfolino, [1,4]oxazepano, piperidino o pirrolidino;

10 donde el azetidino está opcionalmente sustituido con CH₃; y

donde el piperidino está opcionalmente sustituido con -CH₂OH; y

R³⁰² es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CH.

En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización, donde el

15 compuesto es:

4-((1-acriloilazetidino-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

20 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

25 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(3-(7-carbamoyl-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-4-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoyl-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

30 (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

35 (*R*)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

40 (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

45 (*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-5-*tert*-butil-*N*-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

50 (*R*)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

55 (*R*)-4-(3-(4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

60 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoyl-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 N-(3-(2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 2-(1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de etilo;
 20 2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 25 N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-carboxamida;
 30 N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-N-(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(2-cianopropan-2-il)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 (R)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 (R)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-N-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;
 55 (R)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)-N-(oxetan-3-il)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 4-(3-(2-hidroxi-etilamino)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-N-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-3-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-2-metiltiazol-4-carboxamida;
 4-(3-(3-metoxiciclohexancarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-((3*R*,4*R*)-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(*N*-(tiazol-2-ilmetil)acrilamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*Z*)-4-(2-metil-3-(2-metilbut-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-propionamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-cloropropanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilo);
 4-(3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-(piridin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(ciclopent-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(2-metil-3-(2-metilpent-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*Z*)-4-(3-(3-cloroacrilamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metilo;
 4-(3-(ciclohex-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- (E)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo;
- 4-(2-metil-3-(2-fenoxiacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 5 4-(3-(2-fluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 10 4-(3-(3-(dimetilamino)propanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-acrilamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(2-cianopirimidin-4-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 15 4-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamidofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 20 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- N1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)fumaramida;
- 4-(3-(2-clorobutanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 25 4-(2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(2-(piridazin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 30 3-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1H-indol-2-il)benzoato de metilo;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 35 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 40 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- (E)-N-(3-(3-but-2-enamido-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- 45 N-(3-(7-carbamoil-3-metacrilamido-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- N-(3-(3-but-2-inamido-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- N-(3-(7-carbamoil-3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 2-(3-acetamidofenil)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 50 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-cianofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1H-indol-2-il) benzoato de metilo;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 55 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-(2-cloroacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-acetamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida;
- 60 N-(3-(3-acrilamido-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cloroacetamido)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida;

- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(2-(2-(acetamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil) tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propionamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 5 *N*-(3-(2-(2-(butiramidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(metacrilamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propiolamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(2-(2-(but-2-inamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 10 *N*-(3-(7-carbamoil-2-(2-(2-cianoacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 15 *N*-(3-(7-carbamoil-2-(2-(2-fenoxiacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(2-(2-cloroacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 20 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cianoacetamido)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(2-acrilamidofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-carbamoilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 4-(2-metil-3-(2-metilenobutanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(3-ciclopropilacrilamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-2-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 (E)-4-(2-metil-3-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo;
 (E)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-3-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-metilpent-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 *N*1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*4-etilmaleamida;
 4-(3-acetamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(3-(tiazol-2-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-fenilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 (E)-4-(2-metil-3-(4-(piperidin-1-il)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(4-(2-metoxietilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(4-(ciclopropilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-morfolinobut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 4-(3-acrilamido-4-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 4-(2-acrilamido-4-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamidopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4-(2-metoxietil)maleamida;
 5 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4-etilmaleamida;
 4-(3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-oxopropanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metilo;
 10 4-(3-(cianometilcarbamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4-metilfumaramida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4,N4-dimetilfumaramida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4-etilfumaramida;
 15 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-N4-ciclopropilfumaramida;
 ácido (E)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoico;
 4-(3-(*N*-isobutilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 amida del ácido 1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-*e*]indol-5-carboxílico;
 20 4-(3-(*N*-(cianometil)sulfamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-((2-oxopropanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2,4-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2,6-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 4-(3-acrilamido-4-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2,3-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-acrilamido-5-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-vinil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(morfolinometil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 4-(3-(2-((dimetilamino)metil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(aminometil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-((metilamino)metil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de etilo;
 (R)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo;
 (E)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxi-but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 4-*(trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-*(trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-1*H*-indol-7-carboxamida;
5 (S)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
10 (R)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
2-metil-4-(metil(1-propilolilazetidín-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
15 (S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
(S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
(S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((3*S*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
20 4-((3*S*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((3*R*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((3*R*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
25 4-((1*R*,3*R*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-
carboxamida;
30 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolínopiridín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
35 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolínometil)piridín-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
40 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-propilpiperidín-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
45 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1*R*,5*S*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptán-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-((1*S*,5*R*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptán-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
50 4-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
4-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(R)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
(S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
55 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
(S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida; o
(R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 60 En una cuarta realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. En una quinta realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una sexta realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es (*R*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. En una séptima realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es (*R*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una octava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. En una novena realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En una décima realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida. En una onceava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En una doceava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida. En una treceava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En una catorceava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida. En una quinceava realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un paciente que lo necesita.

30 En otra realización la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad donde la enfermedad es artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, cistitis intersticial, asma, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, linfoma linfocítico crónico de linfocitos B, esclerosis múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto, linfoma no hodgkiniano de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes semejantes a linfocitos B activados, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas o linfoma linfoblástico.

35 En otra realización la invención proporciona un kit que contiene un producto empacado que comprende componentes con los cuales administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención para el tratamiento de un trastorno autoinmunitario.

40 En otra realización la invención proporciona un kit de acuerdo con la realización previa de la invención, donde el producto empacado comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 e indicaciones de uso.

45 En una dieciseisava realización la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones primera a quinceava de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Descripción detallada de la invención

Las proteínas cinasas son una clase amplia y diversa, de más de 500 enzimas, que incluyen oncogenes, receptores de factores de crecimiento, intermediarios de la transducción de la señal, cinasas relacionadas a la apoptosis y cinasas dependientes de ciclinas. Son responsables de la transferencia de un grupo fosfato a residuos de aminoácidos de tirosina, serina o treonina específicos, y se clasifican ampliamente como tirosina y serina/treonina cinasas como resultado de su especificidad por el sustrato.

60 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que juegan un papel central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y en el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial, no limitante, de esta cinasas incluye: tirosina cinasas no receptores como la familia Tec (BTK, ITK, Tec, ETK/BMX y RLK/TKK), la familia de la cinasa Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2); las cinasas de fusión, como BCR-Abl, la cinasa de adhesión focal (FAK), Fes, Lck y Syk; los receptores tirosina cinasas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor cinasa para el

factor de células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, c-Met, y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos, FGFR3; y serina/treonina cinasas como b-RAF, proteínas cinasas activadas por mitógenos (por ej., MKK6) y SAPK2 β . Se ha observado actividad aberrante de cinasas en muchas enfermedades que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos, así como enfermedades resultantes de la activación inadecuada de los sistemas inmunitario y nervioso. Los nuevos compuestos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas cinasas y por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas.

La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una tirosina cinasa no receptor con un papel clave en la señalización de inmunorreceptores (BCR, Fc ϵ R, Fc γ R, DAP12, Dectin-1, GPVI, etc) en una multitud de células hematopoyéticas que incluyen los linfocitos B, las plaquetas, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos, los macrófagos y los neutrófilos así como los osteoclastos implicados en la destrucción ósea (por revisiones, véase Brunner et al., 2005 *Histol. Histopathol.*, 20:945, Mohamed et al., 2009 *Immunol. Rev.*, 228:58). Se sabe que las mutaciones en BTK conducen a agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) en los humanos y a inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (Xid) en ratones, que se caracterizan por la producción limitada de linfocitos B y por títulos de anticuerpos reducidos (Lindvall et al., 2005 *Immunol. Rev.*, 203:200). La acción combinada de BTK en múltiples tipos de células la vuelve una diana atractiva para una enfermedad autoinmunitaria. BTK está relacionada en homología de secuencia a otras cinasas de la familia Tec (ITK, Tec, ETK/BMX y RLK/TXK).

En los linfocitos B, BTK es necesaria para el desarrollo de los linfocitos B y para la movilización de Ca²⁺ luego de la activación del receptor de los linfocitos B (BCR) (Khan et al., 1995 *Immunity* 3:283; Geneviev et al., 1997 *Clin. Exp. Immun.*, 110:286) donde se cree que se encuentra en una etapa posterior de las cinasas de la familia Src (como Lyn), Syk y PI3K. BTK ha demostrado ser importante para las respuestas a antígenos tanto timodependientes como timoindependientes del tipo 2 (Khan et al., *Immunity* 1995; 3; 283). En los mastocitos, estudios que utilizan ratones con BTK inactivada (Hata et al., 1998 *J. Exp. Med.*, 187:1235; Schmidt et al., 2009 *Eur. J. Immun.*, 39:3228) indican un rol para BTK en la señalización inducida de Fc ϵ RI, la liberación de histamina y la producción de citocinas como TNF, IL-2 e IL-4. En las plaquetas, BTK es importante para la señalización a través del receptor glucoproteína VI (GPVI) que responde a colágeno y que ha demostrado promover la agregación plaquetaria y contribuir a la producción de citocinas a partir de sinoviocitos tipo fibroblastos (Hsu et al., 2013 *Immun. Letters* 150:97). En los monocitos y los macrófagos, la acción de BTK es invocada en la señalización inducida por Fc γ RI y también puede tener un papel en las respuestas de citocinas inducidas por receptores tipo Toll que incluyen TLR2, TLR4, TLR8 y TLR9 (Horwood et al., 2003 *J. Exp. Med.*, 197:1603; Horwood et al., 2006 *J. Immunol.*, 176:3635; Perez de Diego et al., 2006 *Allerg. Clin. Imm.*, 117:1462; Doyle et al., 2007 *J. Biol. Chem.*, 282:36959; Hasan et al., 2007 *Immunology*, 123:239; Sochorava et al., 2007 *Blood*, 109:2553; Lee et al., 2008, *J. Biol. Chem.*, 283:11189).

Por consiguiente, se espera que la inhibición de BTK intervenga en varias uniones críticas de las reacciones inflamatorias que resultan en una supresión efectiva de la respuesta autoinmunitaria. Dado que dichas enfermedades que involucran la activación del receptor de linfocitos B, las interacciones anticuerpo-receptor Fc y la señalización del receptor GPVI se pueden modular mediante el tratamiento con inhibidores de BTK, es probable que la inhibición de BTK actúe tanto sobre el inicio de la enfermedad autoinmunitaria bloqueando la señalización de BCR como sobre la fase efectora mediante la anulación de la señalización de FcR en macrófagos, neutrófilos, basófilos y mastocitos. Además, el bloqueo de BTK proporcionaría un beneficio adicional mediante la inhibición de la maduración de los osteoclastos y, por lo tanto, atenuaría las erosiones óseas y la destrucción general de las articulaciones asociada a la artritis reumatoide. La inhibición de BTK puede ser útil en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo (pero no exclusivamente), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM) y reacciones de hipersensibilidad tipo I como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma alérgica y anafilaxia sistémica. Para una revisión sobre BTK como diana para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, así como para las leucemias y los linfomas, véase Uckun & Qazi, 2010 *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20:1457. Debido a que BTK se expresa mucho en cánceres del sistema hematopoyético y se cree que la señalización dependiente de BTK está desregulada en ellos, se espera que los inhibidores de BTK sean tratamientos útiles para los linfomas de linfocitos B/leucemias y otras enfermedades oncológicas, por ejemplo (pero no exclusivamente) leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma linfocítico de linfocitos pequeños (LLLP) y leucemia mielóide aguda (por una revisión, véase Buggy & Elias 2012 *Int Rev Immunol.* 31:119). En conjunto, los inhibidores de BTK proporcionan un método sólido para tratar una cantidad de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios así como cánceres hematológicos.

Todas las cinasas se unen a una molécula común, ATP, y por lo tanto tienen bolsillos de unión estructuralmente similares. Por consiguiente, uno de los desafíos para cualquier inhibidor de cinasas es que son propensos a inhibir más de una cinasa debido a la homología del bolsillo de unión. Por ejemplo, la estaurosporina, un inhibidor de cinasas promiscuo o bien caracterizado, ha demostrado inhibir con una K_d de <3 μ M al menos 253 cinasas del quinoma humano (véase *Nature Biotechnology*, 2008, 26, p. 127). Además, se sabe que varios inhibidores de cinasas comerciales inhiben más de una cinasa, por ejemplo las dianas de Imatinib (Gleevec®) cinasas ABL, ARG, PDGFR- α/β y c-KIT, las dianas de sorafenib (Nexavar®) B-RAF, VEGFR, PDGFR- α/β , FLT3 y c-KIT y las dianas de sunitinib

(Sutent®) VEGFR, PDGFR, CSF1R, FLT3 y c-KIT (Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10, 111).

Se sabe que la inhibición de ciertas cinasas en el quinoma humano tiene efectos indeseados cuando se usa como tratamiento farmacéutico. Por ejemplo, una cantidad de dianas cinasa han sido implicadas en el desempeño de un papel en los perfiles de cardiotoxicidad para los inhibidores de las cinasas que están actualmente en el mercado. Estas cinasas pueden incluir, pero no exclusivamente, VEGFR2, PI3K, AKT, PDGFR- α/β , AMPK, GSK3, ERK, CDK2, Aurora, PLK, JNK, CAMKII γ , PDK1, mTOR, LKB1, CAMKK β , MEK1/2, PKA, PKC α , RAF1, B-RAF, EGFR, ERBB2, c-Kit, ABL, ARG, JAK2, FAK, DMPK, LTK, ROCK, LKB1, LDB3, PIM, GRK2, GRK5, ASK1 y PTEN (véase Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10:111). Un ejemplo de un inhibidor de cinasas comercial es que en ensayos clínicos con sunitinib se encontró que los pacientes tenían mayor riesgo de hipertensión (véase The Lancet 2006, 368:1329; y J. Clin. Oncol. 2009, 27:3584). La investigación posterior sobre el mecanismo para el aumento de la hipertensión sugiere que si bien PDGFR y VEGFR pueden estar desempeñando un papel, la inhibición de una cinasa que no era la diana, como AMPK, también puede contribuir a aumentar el riesgo de hipertensión por el sunitinib (Curr. Hypertens. Rep. 2011, 13:436). Además, hay una solicitud de patente, US 2011/0212461, que ha sido presentada, que es un método para la predicción de la cardiotoxicidad basado en la actividad versus una lista de cinasas que incluyen CSF1R, KIT, FYN, PDGFR beta, FGR, LCK, receptor de efrina B2, FRK, ABL1, PDGFR1 alfa, HCK, ABL2, LYN, ZAK, YES1, MAP4K4, PKN1, BRAF, DDR2, MAP4K5 y STK24. Por consiguiente, es deseable la identificación de inhibidores de las cinasas con un perfil selectivo para cinasa Btk. Los compuestos de esta invención son selectivos para la inhibición de Btk respecto a otras cinasas.

Se ha encontrado que muchas de las cinasas, ya sea un receptor o no receptor tirosina cinasa o una cinasa S/T están implicadas en las vías de señalización celulares involucradas en numerosas patologías, que incluyen inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos como el cáncer.

Muchas enfermedades autoinmunitarias y enfermedades asociadas a inflamación crónica, así como las respuestas agudas, se han vinculado a la producción o actividad excesivas o no reguladas de una o más citocinas.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, asma alérgica, artrosis, artritis juvenil, lupus, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante, una afección ocular, cistitis intersticial, un cáncer, un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomioma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos del movimiento hipercinéticos, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos del movimiento hipocinéticos, aneurismas aórticos y periféricos, evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide de inicio juvenil sistémica, linfocitos T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades valvulares cardíacas, várices, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante cardíaco, hemocromatosis, hemodiálisis, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos, una afección diabética como glaucoma por diabetes mellitus dependiente de insulina, retinopatía o microangiopatía diabética, anemia de células falciformes, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injerto, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome de post-perfusión, síndrome post-bombeo, síndrome post-cardiotomía por MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil o infección por herpes simple, herpes zóster, virus de la inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoarios o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, radioterapia, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios cutáneos, edema ocular o macular, enfermedad ocular neovascular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fovea óptica, desprendimiento de retina crónico, complicaciones post tratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, reestenosis, lesión por isquemia/reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, dermatitis esclerodermia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órgano (incluidos, pero no exclusivamente, el rechazo de la médula ósea y de órganos sólidos), enfermedad

inmunitaria aguda o crónica asociada a trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, Henoch-Schoenlein purpurea, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, choque séptico, síndrome de choque tóxico, septicemia, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de

5 inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, neoplasias, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, deficiencia esporádica, poliglandular de tipo I y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria (aguda) del adulto, alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriásica, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada a Clamidia, Yersinia y

10 Salmonella, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmunitaria, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis criptogénica autoinmunitaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común) cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, cicatrización crónica de heridas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Neumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, enfermedad del

20 tejido conjuntivo mixto, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial post infecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o hepatitis lupoides), hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmunitaria, resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmunitaria aguda asociada a trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria crónica asociada a trasplante de órganos, artrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmunitaria, enfermedad renal NOS, glomerulonefritida, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmía simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/artritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmunitaria, toxicidad, trasplantes y enfermedades que implican una vascularización inapropiada, por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como ascitis, efusiones y exudados, incluidos por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), trastornos proliferativos como reestenosis, trastornos fibróticos como cirrosis hepática y aterosclerosis, trastornos proliferativos de células mesangiales como nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica y glomerulopatías, angiogénesis miocárdica, angiogénesis coronaria y de colaterales cerebrales, angiogénesis de extremidad isquémica, lesión por isquemia/reperfusión, enfermedades relacionadas a úlcera péptica por *Helicobacter*, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías como las asociadas a retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, o degeneración macular relacionada con la edad. Además, estos compuestos se pueden usar como principios activos contra trastornos hiperproliferativos como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Graves) y quistes (como hipervascularidad del estroma ovárico característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) y enfermedad renal poliquística, dado que estas enfermedades requieren una proliferación de células de los vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

55 Aún en otras realizaciones, los compuestos de la invención descritos en este documento se pueden utilizar para tratar un cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de linfocitos B, que incluyen, pero no exclusivamente, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar, linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar, linfoma de las células del manto, linfoma mediastínico de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, granulomatosis linfomatoide, cáncer pancreático, tumores sólidos o hematológicos, un tumor maligno o benigno, carcinoma del cerebro, riñón (por ej., carcinoma de células renales (CCR)), carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas salivales, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago,

60

tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello del útero, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente el carcinoma de colon o el adenoma colorrectal, tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter

5 epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoides, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico, linfomas, (incluidos, por ejemplo, linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma de Hodgkin (también denominado Hodgkin o enfermedad de Hodgkin)), un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, o una leucemia.

10 Aún en otras realizaciones, los compuestos de la invención descritos en este documento se pueden usar para tratar la enfermedad de Behçet, la osteoporosis, el cáncer óseo y la metástasis óseas, la esclerosis sistémica, la dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, la dermatitis seborreica, el liquen plano, la epidermólisis ampollosa, los angioedemas, las vasculitis, las eosinofilia cutáneas o la conjuntivitis primaveral.

15 En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención descritos en este documento se pueden usar para tratar enfermedades caracterizadas por inflamación de la membrana mucosa nasal, incluidas rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica y rinitis crónica, incluidas rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluidas cruposa, rinitis fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa, rinitis estacional incluidas rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón del granjero y

20 enfermedades relacionadas, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden usar solos o en combinación con otro agente, por ej. un agente terapéutico, donde dicho agente adicional es elegido por un experto para el propósito al que está destinado. Por ejemplo, el otro agente puede ser un agente terapéutico conocido en el área por su utilidad para tratar la enfermedad o afección que está siendo tratada por los compuestos de la presente invención. El otro agente también puede ser un agente que imparta un atributo beneficioso a la composición terapéutica, por ej. un agente que afecte la viscosidad de la composición.

25

Se debe entender que las combinaciones que deben ser incluidas en esta invención son las combinaciones útiles para el propósito al que están destinadas. Los agentes indicados a continuación son para fines ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Las combinaciones, que forman parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional elegido de las listas siguientes. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ej. dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar la función a la que está destinada.

30

Las combinaciones preferidas son medicamentos antiinflamatorios no esteroides también conocidos como los AINE que incluyen medicamentos como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticosteroides como la prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos por el uso de esteroides se pueden reducir o incluso eliminar por disminución gradual de la dosis de esteroides necesaria al tratar a pacientes en combinación con los compuestos de esta invención. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: antiinflamatorios supresores de citocinas (AISDC); anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 y PDGF. Los compuestos de la invención se pueden combinar con anticuerpos contra moléculas de superficie como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos, incluidos CD154 (gp39 o CD40L).

35

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos de la cascada autoinmunitaria y la subsiguiente cascada inflamatoria; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como los anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores solubles de TNF p55 o p75, o sus derivados, (p75TNFR1gG (ENBREL™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); análogamente los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1, IL-1RA etc.) pueden ser eficaces por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen interleucina 11. Aún otras combinaciones preferidas son los otros jugadores clave de la respuesta autoinmunitaria que pueden actuar en paralelo, dependiendo de o en sintonía, con la función de IL-18; se prefieren especialmente los antagonistas de IL-12 incluidos los anticuerpos anti-IL-12 o los receptores solubles de IL-12 o las proteínas de unión a IL-12. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones que se superponen pero diferentes y una combinación de antagonistas a ambos puede ser más eficaz. Aún otra combinación preferida son inhibidores no supresores de anti-CD4. Todavía otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía coestimuladora CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) incluidos los anticuerpos, los receptores solubles o los ligandos antagonistas.

50

Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes como metotrexato, 6-mercaptapurina, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina,

60

5 aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticoesteroides (orales, inhalados e inyección local), agonistas del adrenorreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, corticoesteroides como la prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, antitrombóticos, agonistas de la adenosina, inhibidores del complemento, adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF α o IL-1 (p. ej., inhibidores de las cinasas NIK, IKK, JAK1, JAK2, JAK3, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de la señalización de los linfocitos T como los inhibidores de las cinasas, inhibidores de la metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptapurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de las citocinas y sus derivados (p. ej., receptores solubles de TNF p55 o p75 y sus derivados p75TNFRlgG (Enbrel™) y p55TNFRlgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (por ej. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxycloquinina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sódico, oxaprozina, clorhidrato de oxycodona, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, clorhidrato de tramadol, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato de sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, clorhidrato de amitriptilina, sulfadiazina, clorhidrato de oxycodona/acetaminofén, clorhidrato de olopatadina misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (como FTY720), inhibidores de la familia PKC (como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en caso de artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se indicó antes.

25 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para enfermedad inflamatoria intestinal con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticoesteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptapurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de la lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1 β ; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de la elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos contra antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF; moléculas de la superficie celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo ibuprofeno; corticoesteroides como prednisolona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de la adenosina; antitrombóticos; inhibidores del complemento; adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF α o IL-1 (por ej. inhibidores de las cinasas NIK, IKK, p38 o MAP); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β ; inhibidores de la enzima convertidora de TNF α ; inhibidores de la señalización de los linfocitos T como los inhibidores de las cinasas; inhibidores de las metaloproteinasas; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptapurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores solubles de citocinas y sus derivados (por ej. receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ej. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, inhibidores de (p75TNFRlgG (ENBREL™) y p55TNFRlgG (LENERCEPT™) e inhibidores de PDE4. Un compuesto de fórmula (I) de la invención se puede combinar con corticoesteroides, por ejemplo budenosida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de citocinas proinflamatorias como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β e IL-1ra; inhibidores de la señalización por los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; 6-mercaptapurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptapurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; clorhidrato de oxycodona/acetaminofén; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida di sódica; fosfato de codeína/apap; clorhidrato de colesevelam; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

60 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: corticoesteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; Metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón- β 1a (AVONEX®; Biogen); interferón- β 1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferón- α -n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón- α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferón α 2b (Enzon/Schering-

Plough), copolímero-1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos contra antagonistas de otras citocinas o factores del crecimiento humanos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Un compuesto de fórmula (I) de la invención se puede combinar con anticuerpos
 5 contra moléculas de superficie celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticoesteroides como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, anti-trombóticos, inhibidores del complemento, adrenérgicos, agentes que interfieren con
 10 la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF α o IL-1 (por ej., inhibidores de las cinasas NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización por los linfocitos T como inhibidores de las cinasas, inhibidores de las metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de las citocinas y sus derivados (por ej. receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por
 15 ej. IL-4, IL-10, IL-13 y TGF β).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de esta invención incluyen interferón- β , por ejemplo, IFN β 1a e IFN β 1b; copaxona, corticoesteroides, inhibidores de caspasas, por ejemplo inhibidores de la caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores
 20 de TNF y anticuerpos contra el ligando de CD40 y CD80.

Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes, como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramero, natalizumab, sinnabidol, α -inmunocina NNSO3, ABR 215062, AnergiX.MS, antagonistas de receptores de quimiocinas, BBR 2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC. CDB (agonista cannabinoide), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allopurinol 1258 (RDP-1258), sTN-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas del interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (ENBREL™) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT™).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: salbutamol, salmeterol/fluticasona, montelukast sódico, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de salbutamol/ipratropio, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna antigripal, amoxicilina trihidrato, flunisolida, inyección para alergia, cromoglicato sódico, clorhidrato de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/ácido clavulánico, levofloxacina, dispositivo para facilitar la inhalación, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona, clorhidrato de moxifloxacina, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clorfeniramina, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfeniramina, cetirizina HCl/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la EPOC con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: sulfato de salbutamol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, salbutamol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, montelukast sódico, budesonida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolida, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/ácido clavulánico, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfeniramina, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y roflumilast.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el virus de la hepatitis C con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: interferón-alfa-2 α , interferón-alfa-2 β , interferón-alfa con1, interferón-alfa-n1, interferón-alfa-2 α pegilado, interferón-alfa-2 β pegilado, ribavirina, peginterferón alfa-

2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrónico, timalfasina, maxamina, VX-497 y todos los compuestos que se utilizan para tratar el VHC a través de la intervención con las dianas siguientes: polimerasa del VHC, proteasa del VHC, helicasa del VHC e IRES del VHC (sitio interno de entrada al ribosoma).

5 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar idiopática con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, salbutamol, colchicina, sulfato de salbutamol, digoxina, interferón gamma, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de metoproterenol, sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona,
10 cloruro de potasio, acetónido de triamcinolona, tacrolimus anhidro, calcio, interferón-alfa, metotrexato, micofenolato de mofetilo e interferón-gamma-1β.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el infarto miocárdico con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol,
15 enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartan potásico, clorhidrato de quinapril/carbonato de magnesio, bumetanida, alteplasa, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, clorhidrato de tirofiban m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espironolactona, interferón,
20 clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato de sodio, clorhidrato de dobutamina, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimiba/simvastatina, avasimiba y cariporida.

25 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: calcipotriol, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, dipropionato de betametasona aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato the mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona,
30 clobetasol propionato/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón, alquitrán de hulla/ácido salicílico, alquitrán de hulla/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinumab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, dipropionato de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, ácido fólico, acetónido de triamcinolona, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotriol, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol,
45 fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato de sodio, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382, HUMIRA™) y efalizumab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la reestenosis con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578 y acetaminofén.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la ciática con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: bitartrato de hidrocodona/apap, rofecoxib, clorhidrato de ciclobenzaprina, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, clorhidrato de oxicodona/acetaminofén, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de tramadol/acetaminofén, metaxalone, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenac sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofén, diazepam, nabumetona, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de tizanidina, diclofenac sódico/misoprostol, propoxifeno n-pap, asa/oxicodona/oxicodona ter, hidrocodona/ibuprofeno bit, clorhidrato de tramadol, etodolac, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de amitriptilina, carisoprodol/fosfato de codeína/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina y temazepam.

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para el lupus eritematoso sistémico (LES) con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de la COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antipalúdicos, como hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, la producción o la acción de las citocinas proinflamatorias como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasas como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β y IL-1ra. Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede usar con inhibidores de la señalización de los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; o moléculas dirigidas a moléculas de activación de linfocitos T, por ejemplo, anticuerpos de la familia CTLA-4-IgG o anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de fórmula (I) de la invención se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citocinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpos anti-IFN γ), o anticuerpos anti-receptores contra el receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de la superficie de linfocitos B. Un compuesto de fórmula (I) de la invención también se puede usar con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan los linfocitos B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfoestat-B (anticuerpos anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (patente de Estados Unidos 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFR)IgG (ENBREL™) y p55TNFR)IgG (LENERCEPT™).

En esta invención, aplican las definiciones siguientes:

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de fórmula (I) de la invención o de una combinación de dos o más de dichos compuestos, que inhibe, total o parcialmente, el avance de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más de los síntomas de la misma. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y el género del paciente, de la afección a ser tratada, de la gravedad de la misma y del resultado buscado. Para un determinado paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada por métodos conocidos por los expertos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ej. ácido (+) o (-) tartárico o sus mezclas), aminoácidos (por ej. (+) o (-) aminoácidos o sus mezclas), y similares. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención que tienen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y sus mezclas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y sus mezclas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención pueden contener uno o más centros quirales y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de fórmula (I) de la invención contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas, y la presente invención incluye ambos enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, como las mezclas racémicas. Los enantiómeros se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral como sílice con un ligando quiral unido, o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos antes, se necesita otro paso para liberar el enantiómero deseado. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

5 Cuando un compuesto de fórmula (I) de la invención contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisómeros se pueden separar por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales se pueden separar como se describió antes. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de fórmula (I) de la invención y sus mezclas.

10 Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de fórmula (I) de la invención y sus mezclas.

15 Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que se pueden separar. La asimetría torsional debida la rotación restringida alrededor de un enlace asimétrico simple, por ejemplo debido a impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula (I) de la invención y sus mezclas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) de la invención pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de fórmula (I) de la invención y sus mezclas.

20 Según se usa en este documento el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco generador *in vivo* por algún proceso químico fisiológico (por ej., un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte en el fármaco deseado). Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco generador. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el generador no lo está. El profármaco también puede tener mayor solubilidad en las composiciones farmacológicas con respecto al fármaco generador. Un ejemplo sin limitación de un profármaco, sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular donde la solubilidad acuosa no es beneficiosa, pero después es hidrolizado metabólicamente al ácido carboxílico una vez dentro de la célula donde la solubilidad acuosa es beneficiosa.

30 Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, facilitando de esa manera la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco también puede tener un nivel mayor de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Luego de la administración, el profármaco se escinde enzimática o químicamente para liberar el fármaco final en la sangre o el tejido.

35 Los ejemplos de profármacos que luego de la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y dichos residuos que forman ésteres hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no exclusivamente, sustituyentes de ácidos carboxílicos en los que el hidrógeno libre es reemplazado por (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₁₂)alcanoiloximetilo, (C₄-C₉)1-(alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo con 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo con 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo con 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo con 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo con 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquilo (como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C₁-C₂)alquilo, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquilo y piperidino-, piroldino- o morfolino(C₂-C₃)alquilo.

45 Otros profármacos de ejemplo liberan un alcohol de fórmula (I) de la invención en el que el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (por ej., el grupo R¹ contiene hidroxilo) es reemplazado por (C₁-C₆)alcanoiloximetilo, 1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, (C₁-C₁₂)alcocarboniloximetilo, N-(C₁-C₆)alcocarbonilaminometilo, succinoilo, (C₁-C₆)alcanoilo, α-amino(C₁-C₄)alcanoilo, arilactilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo donde dichas fracciones α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos naturales que se encuentra en las proteínas, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquil)₂ o glucosilo (el radical resultante del desprendimiento del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

55 Según se usa en este documento, la expresión "grupo (C₅-C₁₂)cicloalquilo unido por puente" significa un grupo hidrocarburo, bicíclico o policíclico unido por puente, saturado o insaturado, que tiene dos o tres anillos C₃-C₁₀ cicloalquilo. Se excluyen los cicloalquilos que no están unidos por puente. Los hidrocarburos cíclicos unidos por puente pueden incluir, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[4.3.1]deciilo, biciclo[3.3.1]nonilo, bornilo, bornenilo, norbornilo, norbornenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, triclobutilo y adamantilo.

60 Según se usa en este documento la expresión "(C₂-C₁₀)heterociclilo unido por puente" significa grupos hidrocarburo bicíclicos o policíclicos unidos por puente aza que pueden incluir azanorbornilo, quinuclidinilo, isoquinuclidinilo, tropanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.2]nonanilo, azabiciclo[3.3.0]nonanilo y azabiciclo[3.3.1]nonanilo.

Los términos "heterocíclico", "heterociclilo" o "heterociclileno", según se usan en este documento, incluyen sistemas de anillo no aromáticos, por ejemplo, pero no exclusivamente, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático) y tener de 5 a 12 átomos incluido al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de la invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidino, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

Los términos "heteroarilo" o "heteroarileno" según se usan en este documento, incluyen sistemas de anillo aromáticos, por ejemplo, pero no exclusivamente, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y que tienen de 5 a 12 átomos incluido al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de esta invención: azaindolilo, benzo(*b*)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, 6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-as-indacenilo, 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1,6-dihidro-1,2,5,6-tetraaza-as-indacenilo, 3*H*-3,4,8a-triaza-as-indacenilo, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-as-indacenilo, 3,6-dihidro-2,3,6-tetraaza-as-indacenilo, 1,6-dihidro-dipirrolo[2,3-*b*;2'3'-*d*]piridinilo, 6*H*-3-tia-2,5,6-triaza-as-indacenilo o 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Según se usa en este documento, "alquilo", "alquileno" o notaciones como "(C₁-C₈)" incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada completamente saturados. Los ejemplos de alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros. Según se usan en este documento, "alquenilo", "alquenileno", "alquinileno" y "alquinilo" significan hidrocarburos C₂-C₈ e incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más dobles enlaces para alquenilo y uno o más triples enlaces para alquinilo.

Según se usan en este documento, grupos "aromáticos" (o grupos "arilo" o "arileno") incluyen sistemas de anillo carbocíclicos aromáticos (por ej., fenilo) y sistemas de anillo policíclicos aromáticos fusionados (por ej., naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Según se usan en este documento, "cicloalquilo" o "cicloalquileno" significan hidrocarburos C₃-C₁₂ monocíclicos o multicíclicos (por ej., bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Según se usa en este documento, "cicloalquenilo" significa hidrocarburos C₃-C₁₂ monocíclicos o multicíclicos (por ej., bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que tienen uno o más enlaces insaturados pero no la cantidad de un grupo aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Según se usa en este documento, muchas fracciones o sustituyentes se denominan "sustituídos" u "opcionalmente sustituídos". Cuando una fracción es modificada por uno de esos términos, a menos que se indique lo contrario, quiere decir que cualquier porción de la fracción conocida por un experto como disponible para sustitución puede estar sustituida, lo que incluye uno o más sustituyentes, donde si es más de un sustituyente entonces cada sustituyente se elige independientemente. Dichos medios para la sustitución son bien conocidos en el área y/o se enseñan en la presente divulgación. A efectos de ejemplificación, que no debe ser interpretada como limitante del alcance de esta invención, algunos ejemplos de los grupos que son sustituyentes son: grupos (C₁-C₈)alquilo, grupos (C₂-C₈)alquenilo, grupos (C₂-C₈)alquinilo, grupos (C₃-C₁₀)cicloalquilo, halógeno (F, Cl, Br o I), grupos (C₁-C₈)alquilo halogenados (por ejemplo, pero no exclusivamente, -CF₃), grupos -O-(C₁-C₈)alquilo, =O, =CH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, (C₁-C₄)alquilo, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, grupos -S-(C₁-C₈)alquilo, -SH, grupos -NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-C₈)alquil)₂, -NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(C₁-C₆)heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenilo, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂(C₁-C₆)heteroarilo, -S(O)₂(C₁-C₆) (C₁-C₆)heterociclilo, 4-metilpiperazincarbonilo, -(C₁-C₄)alquil (O)NH₂, grupos -C(O)NH(C₁-C₈)alquilo, -C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -C(O)N(H)(C₃-C₈)cicloalquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -NHC(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)H, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)(C₁-C₈)alquilo, -NHC(O)NH₂, grupos -NHC(O)NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH₂, grupos -NHC(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH((C₁-C₈)alquil), -NHCH₂-heteroarilo, bencilo, -OCH₂-heteroarilo, -C(O)H, grupos -C(O)(C₁-C₈)alquilo, -CN, -NO₂, grupos -S(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -S(O)₂NH(C₁-C₈)alquilo,

grupos $-S(O)_2NH(C_3-C_8)$ cicloalquilo, grupos $-S(O)_2NH_2$, grupos $-NHS(O)_2(C_1-C_8)$ alquilo, grupos $-N((C_1-C_8)alquil)S(O)_2(C_1-C_8)$ alquilo, grupos $-(C_1-C_8)alquil-O-(C_1-C_8)$ alquilo, grupos $-O-(C_1-C_8)alquil-O-(C_1-C_8)alquilo$, $-C(O)OH$, grupos $-C(O)O(C_1-C_8)$ alquilo, $NHOH$, grupos $NHO(C_1-C_8)$ alquilo, grupos (C_1-C_8) alquilo $-O$ -halogenados (por ejemplo, pero no exclusivamente, $-OCF_3$), grupos (C_1-C_8) alquilo $-S(O)_2$ -halogenados (por ejemplo, pero no exclusivamente, $-S(O)_2CF_3$), grupos (C_1-C_8) alquilo $-S$ -halogenados (por ejemplo, pero no exclusivamente, $-SCF_3$), $-(C_1-C_6)$ heterociclilo (por ejemplo, pero no exclusivamente, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano o morfolina), $-(C_1-C_6)$ heteroarilo (por ejemplo, pero no exclusivamente, tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), $-fenilo$, bencilo opcionalmente sustituido, grupos $-NHC(O)O-(C_1-C_6)$ alquilo, grupos $-N((C_1-C_6)alquil)C(O)O-(C_1-C_6)$ alquilo, grupos $-C(=NH)-(C_1-C_6)$ alquilo, grupos $-C(=NOH)-(C_1-C_6)$ alquilo o grupos $-C(=N-O-(C_1-C_6)alquil)-(C_1-C_6)$ alquilo.

El término "kit" según se usa en este documento se refiere a un producto empacado que contiene componentes con los cuales administrar a un compuesto de fórmula (I) de la invención para el tratamiento de un trastorno autoinmunitario. El kit comprende preferentemente una caja o envase que mantiene los componentes del kit. La caja o envase tiene adherida una etiqueta o un protocolo aprobado por la Food and Drug Administration. La caja o envase mantiene los componentes de la invención que están preferentemente contenidos en recipientes de plástico, polietileno, polipropileno, etileno o propileno. Los recipientes pueden ser tubos o frascos tapados. El kit también puede incluir instrucciones para administrar un compuesto de fórmula (I) de la invención.

Uno o más compuestos de esta invención se pueden administrar a un paciente humano en sí mismos o en composiciones farmacéuticas en las que están mezclados con portadores o excipientes biológicamente adecuados, en dosis para tratar o mejorar una enfermedad o afección como las descritas aquí. Las mezclas de estos compuestos también se pueden administrar a un paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto o compuestos suficiente para dar como resultado la prevención o la atenuación de una enfermedad o afección como las descritas en este documento. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en la bibliografía bien conocida por los expertos, como "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, ocular en gotas, rectal, transmucosa, tópica o intestinal, la administración parenteral, que incluye la inyección intramuscular, subcutánea e intramedular, así como las inyecciones intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal o intraocular.

Alternativamente, el compuesto se puede administrar de manera local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en un depot o formulación de liberación sostenida.

Además se puede administrar el fármaco en un sistema de administración dirigida del fármaco, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de un tipo de célula endotelial.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de manera conocida en sí misma, por ej., mediante los procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grajeas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para usar de conformidad con la presente invención se pueden formular por lo tanto de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Para la inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles como la solución de Hanks, la solución de Ringer o la solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación, penetrantes adecuados para la barrera que se va a penetrar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en el área.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los principios activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el área. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención sean formulados como comprimidos, píldoras, grajeas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y análogos, para la ingestión oral por un paciente que va a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el principio activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grajeas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se

de sea, se pueden agregar desintegrantes, como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una de sus sales como alginato de sodio.

5 Los núcleos de las grajeas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o las grajeas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de principios activos.

10 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras de dos piezas pueden contener los principios activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, como aceites
15 grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Las composiciones para administración bucal pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

20 Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, mediante el uso de un propelente apropiado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la forma farmacéutica puede ser determinada proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos, por ejemplo de gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular de modo que
25 contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ej., inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación como suspendentes, estabilizantes y/o dispersantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los principios activos en forma soluble en agua. Además se pueden preparar suspensiones de los principios activos como suspensiones oleosas inyectables adecuadas. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas inyectables pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como
40 carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril apirógena, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular como composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorios convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos.

50 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como preparaciones en depot. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente o mediante inyección intramuscular). Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados, (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles,
55 por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema cosolvente que contenga alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser el sistema cosolvente de VPD. VPD es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del surfactante no polar polisorbato 80, y 65% p/v de polietilenglicol 300, llevado a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con un 5% de dextrona en solución acuosa. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y en sí mismo causa baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden variar

considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, se pueden usar otros surfactantes no polares de baja toxicidad en lugar del polisorbato 80; se puede variar el tamaño de la fracción del polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ej., polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. Ciertos solventes orgánicos como dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque habitualmente con el costo de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden administrar empleando un sistema de liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas o por hasta 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear otras estrategias para la estabilización de las proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes adecuados, sólidos o en fase gel. Los ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen, pero no exclusivamente, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluidos pero no exclusivamente, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que lo que son las correspondientes bases libres.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito buscado. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir que se presenten los síntomas o para aliviar los síntomas existentes del sujeto en tratamiento. La determinación de las cantidades eficaces forma parte de las habilidades de los expertos en el área.

Para cualquier compuesto utilizado en un método de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya la CI_{50} determinada en ensayos celulares (por ej., la concentración del compuesto de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima de una determinada actividad de proteína cinasa). En algunos casos es apropiado determinar la CI_{50} en presencia de 3 a 5% de seroalbúmina dado que dicha determinación se aproxima a los efectos de unión de la proteína plasmática sobre el compuesto. Dicha información se puede usar para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en humanos. Además, los compuestos que más se prefieren para la administración sistémica inhiben eficazmente la señalización de la proteína cinasa en células intactas a niveles que se pueden alcanzar de manera segura en el plasma.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a esa cantidad del compuesto que produce la mejoría de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ej., para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y la DE_{50} (dosis eficaz para el 50% de la respuesta máxima). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como el cociente entre DMT y DE_{50} . Se prefieren los compuestos que tienen índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de esos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosis para usar en humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación, la vía de administración y la dosis exacta pueden ser elegidas por cada médico teniendo en cuenta la afección del paciente (véase, por ej. Fingl et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). En el tratamiento de las crisis, puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se acerquen a la DMT para obtener una respuesta rápida.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos de modulación de la cinasa o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*; por ej. la concentración necesaria para obtener 50-90% de inhibición de la proteína cinasa utilizando los ensayos descritos en este documento. Las dosis necesarias para alcanzar la CME dependerán de las características del

individuo y de la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

5 Los intervalos de dosificación también se pueden determinar empleando el valor de CME. Los compuestos se deben administrar utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante 10-90% del tiempo, preferentemente entre 30-90% y muy preferentemente entre 50-90% hasta que se logre la mejoría deseada de los síntomas. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

10 La cantidad de la composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que está en tratamiento, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del juicio del médico que la prescribe.

15 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contengan el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o plástica, como un envase tipo blíster. El envase o el dispositivo dispensador pueden ir acompañados de instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible, también se pueden preparar, colocar en un envase adecuado y rotular para el tratamiento de una afección indicada.

20 En algunas formulaciones puede ser beneficioso utilizar los compuestos de la presente invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las obtenidas mediante molienda de energía fluida.

25 El uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la descripción siguiente. En esta descripción la expresión "principio activo" indica cualquier compuesto de la invención pero particularmente cualquier compuesto que sea el producto final de uno de los Ejemplos siguientes.

a) Cápsulas

30 En la preparación de cápsulas, se pueden desagregar y mezclar 10 partes en peso de principio activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede colocar en cápsulas de gelatina dura, que contengan, cada una, una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria de principio activo.

b) Comprimidos

35 Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los ingredientes siguientes.

Partes en peso

Principio activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz:	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

40 El principio activo, la lactosa y algo del almidón se pueden desagregar y mezclar, y la mezcla resultante se puede granular con una solución de polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco se puede mezclar con el estearato de magnesio y el resto del almidón. Después la mezcla se comprime en una compresora para dar comprimidos que contengan, cada uno, una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria del principio activo.

45 c) Comprimidos entéricos recubiertos

50 Los comprimidos se pueden preparar por el método descrito en (b) precedentemente. Los comprimidos se pueden recubrir con recubrimiento entérico de manera convencional utilizando una solución de 20% de acetato ftalato de celulosa y 3% de ftalato de dietilo en etanol:diclorometano (1:1).

d) Supositorios

55 En la preparación de los supositorios se pueden incorporar, por ejemplo, 100 partes en peso de principio activo en 1300 partes en peso de base de triglicéridos para supositorio y dar forma a la mezcla como supositorios que contenga, cada uno, una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo.

En las composiciones de la presente invención el principio activo se puede asociar, si se desea, con otros principios activos farmacológicamente compatibles. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico conocido para tratar una enfermedad o una afección descrita en este documento. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiban o prevengan la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenúen las respuestas intracelulares al VEGF o las angiopoyetinas, bloqueen la transducción de la señal intracelular, inhiban la hiperpermeabilidad vascular, reduzcan la inflamación, o inhiban o prevengan la formación de edema o la neovascularización. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes, a continuación, o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera sea el modo de administración apropiado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no exclusivamente, esteroides antiedémicos, AINE, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de la NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de la cinasa PI3, inhibidores de la calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan aditiva o sinérgicamente. Por lo tanto, la administración de dicha combinación de sustancias que inhibe la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular y/o inhibe la formación de edema puede proporcionar un mayor alivio del efecto pernicioso de un trastorno hiperproliferativo, la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular o el edema, que la administración de cualquiera de las sustancias sola. En el tratamiento de trastornos malignos las combinaciones con quimioterapias antiproliferativas o citotóxicas o con radiación están incluidas en el alcance de la presente invención.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) de la invención como un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) de la invención o de una de sus sales, en la fabricación de un medicamento para tratar la hiperpermeabilidad vascular, los trastornos dependientes de angiogénesis, las enfermedades proliferativas y/o los trastornos del sistema inmunitario en mamíferos, particularmente en seres humanos.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) de la invención para usar en un método destinado al tratamiento de la hiperpermeabilidad vascular, la inadecuada neovascularización, las enfermedades proliferativas y/o los trastornos del sistema inmunitario, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de la invención a un mamífero que lo necesita, particularmente a un ser humano.

35 Abreviaturas

40	Ac	Acetilo
	AcOH	Ácido acético glacial
	Bn	Bencilo
	BnBr	Bromuro de bencilo
	Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
	Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo;
45	BPO	Peróxido de benzoilo
	Br	ancho
	<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
	(CH ₂ O) _n	paraformaldehído
	D	Doblete
50	Db	Dibencilidenacetona
	DCAD	(<i>E</i>)-Bis(4-clorobencil)diazen-1,2-dicarboxilato
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
	Dd	Doblete de dobletes
55	DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMA	Dimetilacetamida
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
60	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EDC•HCl	Clorhidrato de <i>N</i> 1-((etilimino)metileno)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetilpropano-1,3-diamina
	Equiv	Equivalente(s)

	EtOAc	Acetato de etilo
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol
	Fmoc	Fluorenilmetiloxycarbonilo
5	G	Gramo(s)
	H	Hora(s)
	HAUT	4-(3-Acrlamidofenil)-2-etil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida
	HOBt	Hidrato de 1 <i>H</i> -Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
10	IPA	Alcohol isopropílico
	KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
	KOAc	Acetato de potasio
	KOt-Bu	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
	LC/MS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
15	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	M	Multiplete
	M	Molar
	MeCN	Acetonitrilo
20	MeOH	Alcohol metílico
	Min	Minuto(s)
	Mmol	Milimol
	MS	Espectrometría de masas
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
25	MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
	<i>n</i> -	Normal (no ramificado)
	N	Normal
	NaBH(OAc) ₃	Triacetoxiborohidrato de sodio
	NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
30	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
	NaOt-Bu	<i>tert</i> -Butóxido de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
35	NH ₄ OAc	Acetato de amonio
	NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
	Pet ether	Éter de petróleo
40	pH	-log[H ⁺]
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	PMB	<i>para</i> -Metoxibencilo
	PPh ₃	Trifenilfosfina
45	Ppm	Partes por millón
	PrOH	Propanol
	Psi	Libras por pulgada cuadrada
	PyBOP	Hexafluorofosfato (V) de ((1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio
	R _t	Tiempo de retención
50	Rt	Temperatura ambiente
	S	Singulete
	SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
	SEMCI	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
55	SPE	Extracción en fase sólida
	T	Triplete
	<i>t</i> -	Terciario
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
	TBME	Metil <i>tert</i> -butil éter
60	TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano
	TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
	TEA	Trietilamina
	<i>tert</i> -	Terciario

	<i>tert</i> -Butyl X-Phos	2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa delgada
5	TMS	Trimetilsililo
	TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
	TMSI	Yoduro de trimetilsililo
	TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
	UV	Ultravioleta
10	% en peso	Porcentaje en peso
	X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

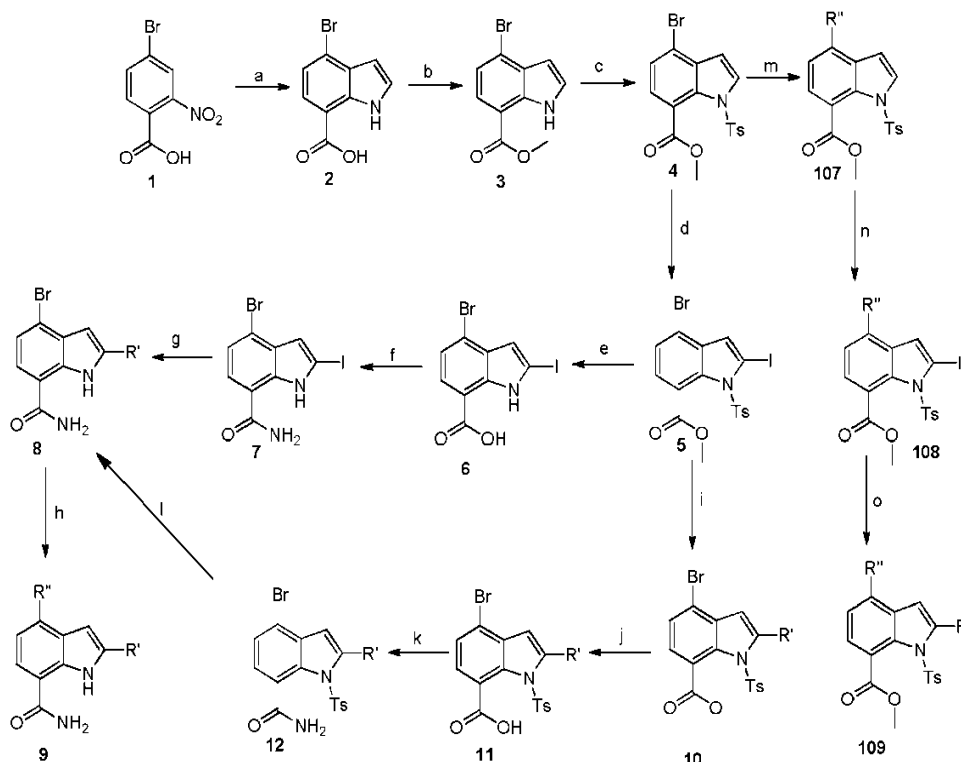
Esquemas generales de síntesis

- 15 Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las transformaciones sintéticas ilustradas en los Esquemas I-XVIII. Los materiales de partida están disponibles en el comercio, se pueden preparar por procedimientos descritos en este documento, por procedimientos bibliográficos o por procedimientos bien conocidos por los expertos en el área de la química orgánica.
- 20 Los métodos para preparar compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **9** de la invención se ilustran en el esquema I. En el esquema I, paso a, se hace reaccionar ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico comercial **1** con bromuro de vinilmagnesio a través de una síntesis de indol de Bartoli empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo Preparación N° 1, paso A) para dar indol **2**. El indol **2** se puede alquilar con yoduro de metilo (Esquema I, paso b) para proporcionar *1H*-indol-7-carboxilato de metilo **3** empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo Preparación N° 1, paso B). El indol **3** resultante puede ser protegido con tosilo (Ts) (Esquema I, paso c) utilizando condiciones como las descritas en la preparación N° 1, paso C o las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH. En el paso d, la litación dirigida del 4-bromo-1-tosil-*1H*-indol-7-carboxilato de metilo **4**, seguido del atrapamiento del anión con yodo produce 4-bromo-2-yodo-*1H*-indol-7-carboxilatos de metilo **5** empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 1 paso D. Los 4-bromo-2-yodo-*1H*-indol-7-carboxilatos de metilo **5** protegidos con tosilo se pueden hidrolizar y desproteger en condiciones de base acuosa en un paso e para dar ácido 4-bromo-2-yodo-*1H*-indol-7-carboxílico **6** empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 1, paso E o conocidas por los expertos (por ejemplo los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes). En el paso f, se puede convertir ácido 4-bromo-2-yodo-*1H*-indol-7-carboxílico **6** en una amida primaria **7** como se muestra empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. La 4-bromo-2-yodo-*1H*-indol-7-carboxamida **7** puede ser sometida a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Suzuki o Stille como las descritas en el procedimiento general **A** y en el ejemplo N° 22, paso A. Alternativamente, en el paso i, los indoles **5** protegidos con tosilo pueden ser sometidos a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Suzuki o Stille como las descritas por el procedimiento general **A** (por ejemplo Preparación N° 15 paso A). La hidrólisis de los ésteres **10** da los ácidos **11** (Esquema I, paso j) usando condiciones bien conocidas como las descritas en la preparación N° 15, paso B o en el procedimiento general **C**. En el paso k, se puede convertir el ácido carboxílico **11** en amidas primarias **12** como se muestra, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. La eliminación del grupo protector sulfonamida de los indoles **12** se puede realizar empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **N**, o por métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes) para dar indoles **8** (Esquema I, paso 1). Los indoles **8** se hacen reaccionar con un éster de boronato o con ácido borónico, ya sea comercial o preparado por métodos conocidos por los expertos (véase, por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH o el Procedimiento general **P**), empleando condiciones de acoplamiento de Suzuki, como las descritas por el procedimiento general **A**, para dar compuestos *1H*-indole-7-carboxamida **9**. Alternativamente, en el paso h, los indoles **8** se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **T** y **U**. La funcionalización posterior del grupo R" a los indoles **9** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, los indoles **9** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **9** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **9** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo los Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección de los indoles **9** que contienen un grupo protector en R' o R" se puede llevar a cabo usando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes, o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, para R" que contiene un alcohol protegido con TBDMS, el grupo protector puede ser eliminado para producir un alcohol desprotegido (por ejemplo

Procedimiento general **M**) y después los compuestos desprotegidos **9** se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se describió antes. Alternativamente, el compuesto **4** puede ser sometido primero a una reacción de acoplamiento en el paso m, incluidas, pero no exclusivamente, las de Suzuki, Buchwald o Negishi usando condiciones como las descritas en los procedimientos generales **A**, **T** y **U** para dar los compuestos **107**, seguido de una reacción de yodación como se ilustra en el procedimiento general **Y** para dar los compuestos **108** (paso n). Los indoles **108** se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Suzuki o Stille como las descritas en el procedimiento general **A** para dar compuestos **109**. Se puede prever que los compuestos **109** se pueden someter a hidrólisis, amidación y reacciones de des-tosilación similares a los pasos j, k y l para llegar a los compuestos **9**.

10

Esquema I



15

20

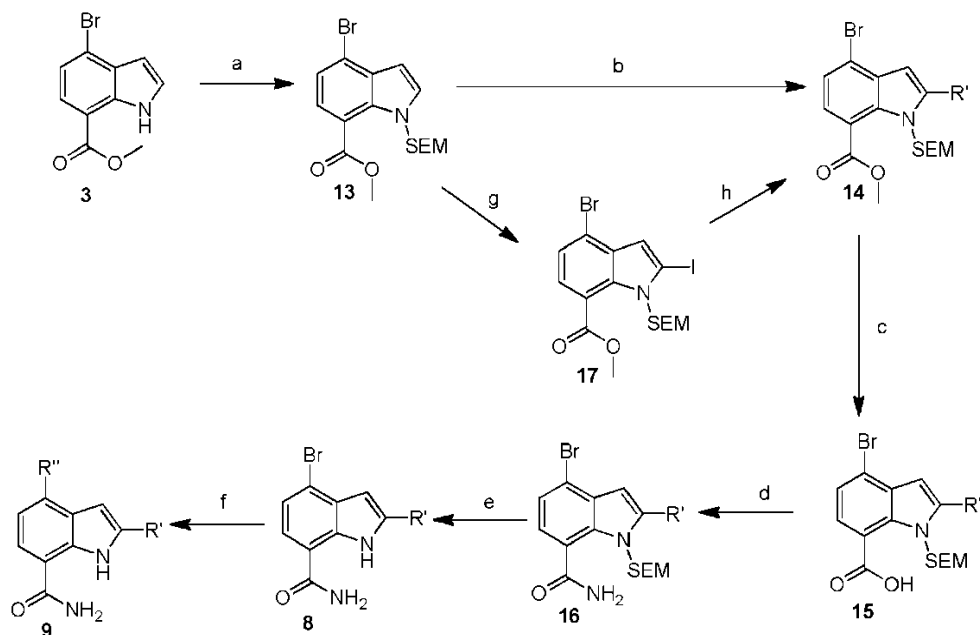
25

30

Un método alternativo para preparar compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **9** de la invención se ilustra en el esquema II. En el paso a, el indol **3** del esquema I se puede proteger con un grupo SEM empleando condiciones conocidas en la bibliografía como las que se encuentran en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o como las descritas en la preparación N° 10, paso A. El indol protegido con SEM resultante **13** se puede someter a litación dirigida, seguido del atrapamiento del anión con un electrófilo (por ejemplo yodometano) produciendo **14** como se muestra en el paso b, empleando condiciones descritas en el ejemplo N° 19, paso A o atrapando el anión con yodo como se muestra en el paso g produciendo 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-*1H*-indol-7-carboxilato de metilo **17** empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 10, paso B). En el paso h, el indol **14** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Suzuki o Stille como las descritas en Larock, R.C. citado antes, el procedimiento general **A** y la preparación N° 10, paso C. La hidrólisis de los ésteres **14** da ácidos **15** (paso c) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en la preparación N° 10, paso D, o en el procedimiento general **C**. Los ácidos indol carboxílicos **15** se pueden convertir en amidas primarias **16** como se muestra empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. El grupo protector SEM de los compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **16** se puede eliminar por métodos como los descritos en la preparación N° 10, paso E o empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes para dar *1H*-indol-7-carboxamida **8**. Los indoles **8** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describe antes (Esquema I) para dar los compuestos deseados *1H*-indol-7-carboxamida **9**.

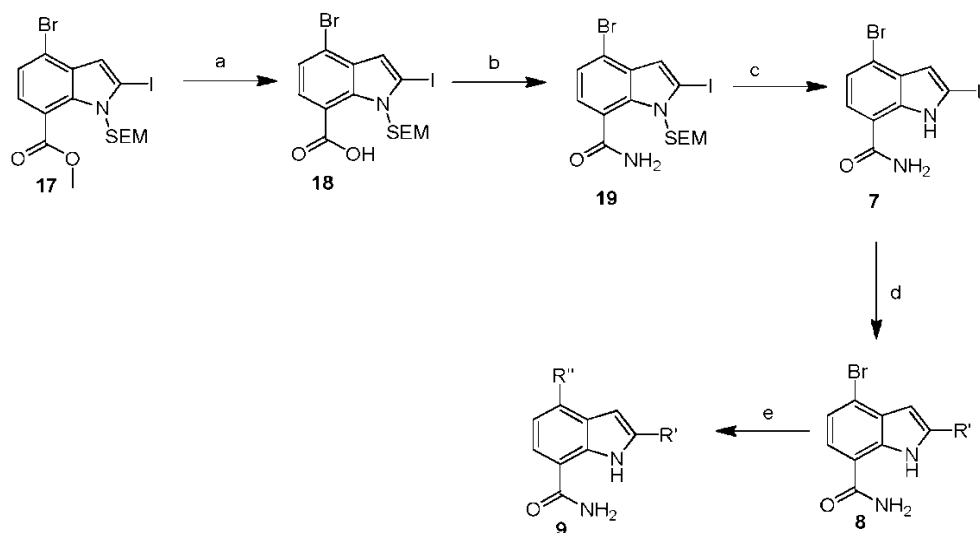
35

Esquema II



- Un método adicional para preparar compuestos indol-7-carboxamida **9** de la invención se ilustra en el esquema III.
- 5 La hidrólisis del éster **17** da ácido **18** (paso a) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en la preparación N° 10, paso D o en el procedimiento general **C**. El ácido **18** se puede convertir en una amida primaria **19** como se muestra, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. El grupo protector SEM del indol **19** se puede eliminar por métodos como los descritos en el ejemplo N° 19, paso D o empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes, para dar *1H*-indol-7-carboxamidas **7**.
- 10 Los indoles **7** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió antes para dar los compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **9** deseados.

Esquema III

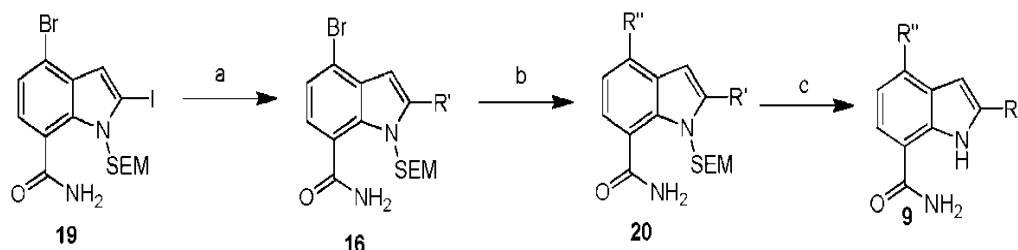


- 15 Un método alternativo para preparar compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **9** de la invención se ilustra en el esquema IV. El indol **19** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Stille como las descritas en el ejemplo N° 22, paso A o reacciones de acoplamiento de Suzuki como las descritas en el procedimiento general **A**. En el paso b, se hacen reaccionar indol-7-carboxamidas **16** con un éster de boronato o ácido borónico que puede ser comercial o se puede preparar por métodos conocidos por los expertos (véase, por ejemplo, Ejemplo N° 22, paso B; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-
- 20

VCH; o Procedimiento general **A**) usando condiciones de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, Ejemplo N° 19 o Procedimiento general **A**). Los grupos protectores SEM de los indoles **20** se pueden eliminar por métodos como los descritos en el ejemplo N° 22, paso D o empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes para dar *1H*-indol-7-carboxamidas **9**. Los indoles **9** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió antes.

5

Esquema IV



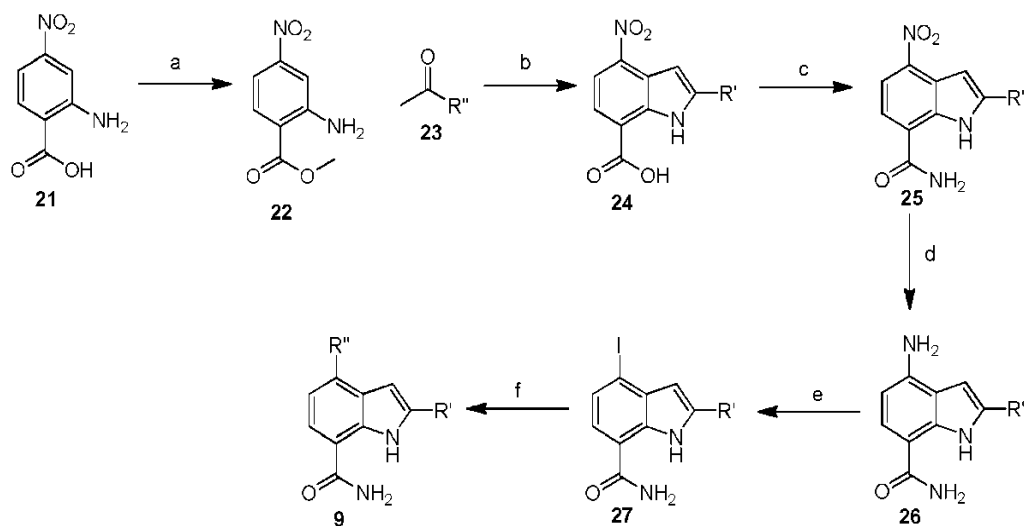
Los compuestos indol-7-carboxamida **9** de la invención también se pueden preparar utilizando la ruta ilustrada en el esquema V. En el paso a, se prepara el éster metílico **21** empleando condiciones estándar como las descritas en el procedimiento general **F**, o Larock, R.C. citado antes. Las cetonas enolizables **23** reaccionan con *m*-nitroanilina **22** para dar 4-nitroindoles **24** (paso b) empleando condiciones estándar como las descritas en el procedimiento general **F**, o en Tetrahedron, 2004, 60(2), 347. En el paso c, los ácidos **24** se pueden convertir en amidas primarias **25** como se muestra empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D** o **F**. Los amino indoles **26** se preparan por reducción del grupo nitro de las amidas primarias **25** empleando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo el procedimiento general **F**, o Larock, R.C. citado antes). La diazotación de **26**, seguido de yodación da **27** empleando condiciones estándar como las descritas en el procedimiento general **F**, o en Larock, R.C. citado antes. En el paso f, los indoles **27** se pueden someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. Los indoles **9** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió antes.

10

15

20

Esquema V



25

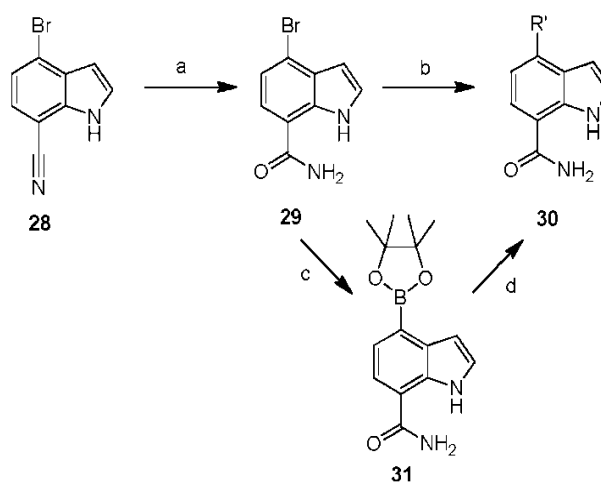
Los métodos para preparar compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **30** de la invención se ilustran en el esquema VI. En el esquema VI, paso a, se hidroliza 4-bromo-*1H*-indol-7-carbonitrilo comercial [Sinova] **28** para dar una amida primaria **29** empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 2 o conocidas por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes). En el paso b, el indol **29** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. Alternativamente, el indol **29** se puede convertir en el éster de boronato **31** empleando reacciones como las descritas en el procedimiento general **P**. El indol **31** se puede someter a un acoplamiento de Suzuki empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **A** o conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). La funcionalización posterior del grupo R' en los indoles **30** se

30

35

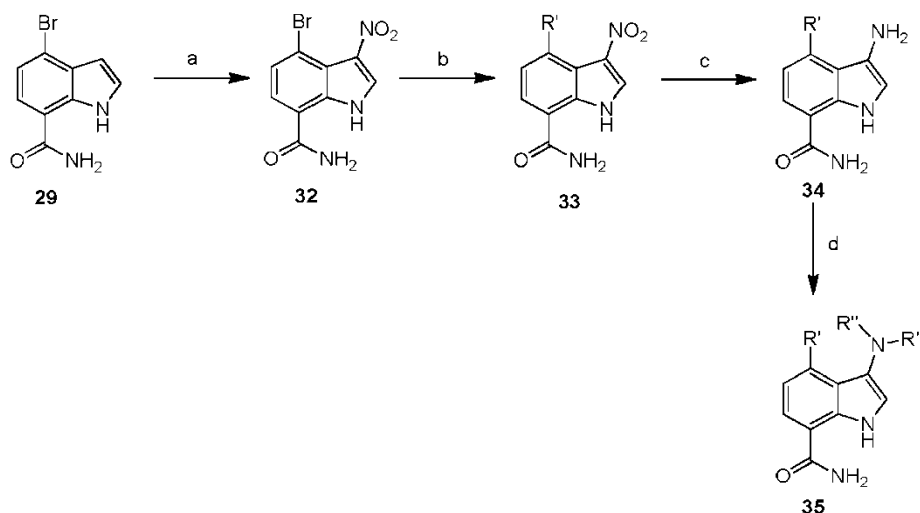
puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, los indoles **30** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **30** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidias, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **30** con un R' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo Procedimientos generales **D, E, I, H y J**). Asimismo, la desprotección del grupo R' en los compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **30** para producir un compuesto desprotegido, se puede llevar a cabo usando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G, M o N**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo Boc se puede eliminar de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo Procedimiento general **G**) y los compuestos desprotegidos **30** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió antes.

Esquema VI



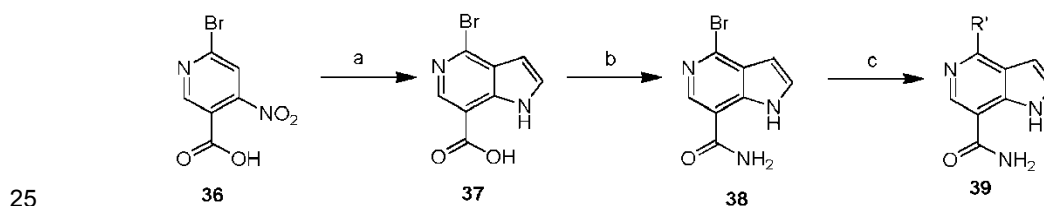
Los métodos para preparar compuestos *1H*-indol-7-carboxamida **35** de la invención se ilustran en el esquema VII. La nitración del indol **29** (Esquema VII paso a) se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 7, paso C o conocidos por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). En el paso b, el indol **32** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A, T y U**. Los amino indoles **34** se preparan a partir de la reducción de los nitroindoles **33** utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Preparación N° 7, paso E, o Larock, R.C. citado antes). Los amino indoles **34** se pueden convertir para dar las amidas **35** como se muestra en el paso d empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D o E**.

Esquema VII



Los métodos para preparar 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamidas **39** de la invención se ilustran en el esquema VIII. En el esquema VIII, paso a, se hace reaccionar ácido 6-bromo-4-nitronicotínico [European Journal of Medicinal Chemistry 1977, 12(6), 541] **36** con bromuro de vinilmagnesio a través de una síntesis de indol de Bartoli utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Preparación N° 9, paso A) para dar pirrolo[3,2-*c*]piridina **37**. En el paso b, el ácido de los compuestos **37** se puede convertir en amidas primarias **38** como se muestra, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. La pirrolo[3,2-*c*]piridina **38** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. La funcionalización posterior del grupo R' en las pirrolo[3,2-*c*]piridinas **39** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, los indoles **39** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **39** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **39** que contienen una amina primaria o secundaria por ejemplo, Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección de los indoles **39** que contienen un grupo protector en R' se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, para R' que contiene un alcohol protegido con TBDMS, el grupo protector se puede eliminar para producir un alcohol desprotegido (por ejemplo, Procedimiento general **M**) y los compuestos desprotegidos **39** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

Esquema VIII



Los métodos para preparar 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamidas **44** de la invención se ilustran en el esquema IX. En el esquema IX, paso a, se hace reaccionar 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina **40** con bromuro de vinilmagnesio a través de una síntesis de indol de Bartoli utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Ejemplo N° 2, paso A) para dar pirrolo[2,3-*c*]piridina **41**. En el paso b, la pirrolo[2,3-*c*]piridina **41** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas en los procedimientos generales **A**, **T** y **U** para dar pirrolo[2,3-*c*]piridinas **42**. En el paso c, la carbonilación mediada por Pd de las pirrolo[2,3-*c*]piridinas **42** da los ésteres **43** empleando métodos conocidos por los expertos como los descritos en el ejemplo N° 2, paso C. Los ésteres **43** se pueden someter a amonólisis como las descritas en el ejemplo N° 2, paso D o conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) para dar los compuestos **44**. La funcionalización posterior del grupo R' en las pirrolo[2,3-*c*]piridinas **44** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, los indoles **44** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados utilizando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **44** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Asimismo, la desprotección de los indoles **44** que contienen un alcohol protegido se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en el procedimiento general **M**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas, o sulfonil ureas a partir de los indoles **44** con un R' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección del grupo R' en los compuestos 1*H*-indol-7-carboxamida **44** para producir un compuesto desprotegido, se puede llevar a cabo usando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo Boc se puede eliminar de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo Procedimiento general **G**) y los compuestos desprotegidos **44** se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se describió antes.

30

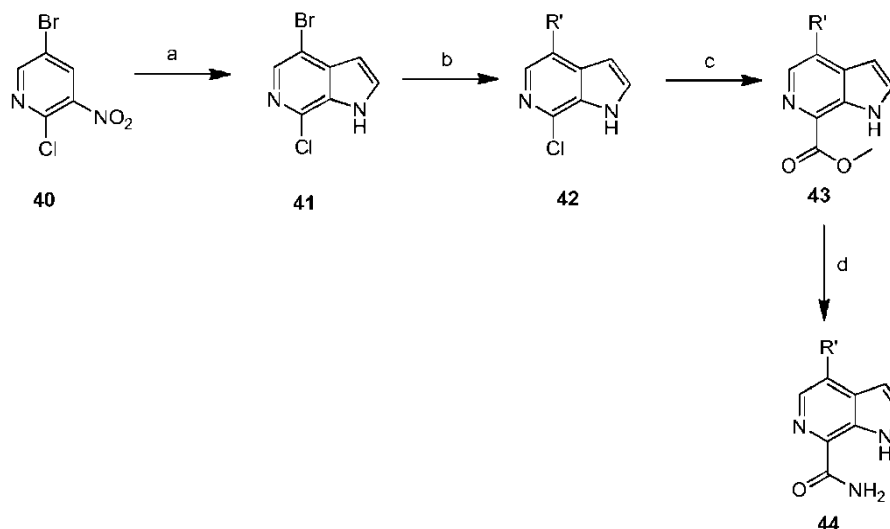
35

40

45

50

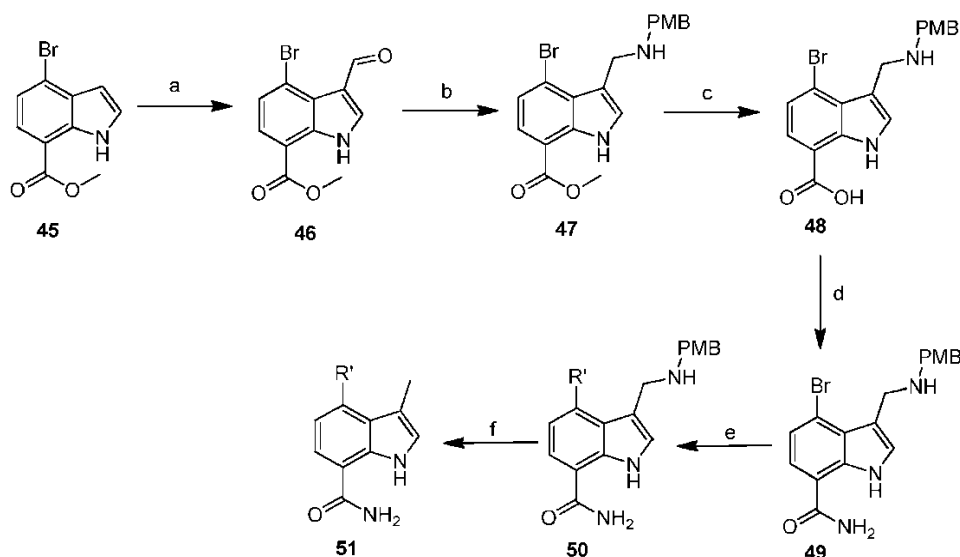
Esquema IX



5 Los métodos para preparar las 1*H*-indol-7-carboxamidas **51** de la invención se ilustran en el esquema X. En el
 10 esquema X, paso a, el indol **45** se sometió a la reacción de Vilsmeier-Haack utilizando métodos conocidos por los
 expertos (por ejemplo, Ejemplo N° 3, paso A) para dar el aldehído **46**. La aminación reductora del aldehído **46**
 con 4-metoxibencilamina (PMB) empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **H** da la amina **47**
 (Esquema X, paso b). La hidrólisis del éster **47** da el ácido **48** (paso c) empleando condiciones bien conocidas como
 15 las descritas en el ejemplo N° 3, paso C o en el procedimiento general **C**. El ácido **48** se puede convertir en una
 amida primaria **49** como se muestra empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. El
 indol **49** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes)
 que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las
 descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. Los indoles **50** se pueden convertir para dar metil indoles **51**
 empleando condiciones como las descritas en el Ejemplo N° 3, paso F.

15

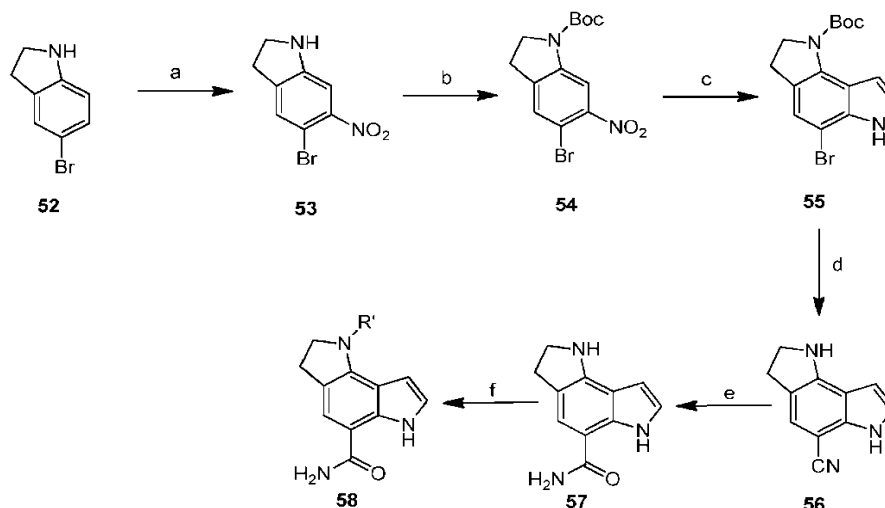
Esquema X



20 Los métodos para preparar 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxamidas **58** se ilustran en el esquema XI. La
 nitración del 5-bromoindol **52** (Esquema XI, paso a) se puede llevar a cabo empleando condiciones como las
 descritas en el ejemplo N° 4, paso A o conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). La
 indolina resultante **53** se puede proteger (Esquema XI, paso b) empleando condiciones descritas en Greene, T.W. y
 Wuts, P.G.M. citado antes (por ejemplo, un grupo protector Boc, empleando condiciones como las descritas en el
 ejemplo N° 4, paso B o las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes). En el esquema XI, paso c, la
 25 indolina **54** se hace reaccionar con bromuro de vinilmagnesio a través de una síntesis de indol de Bartoli utilizando

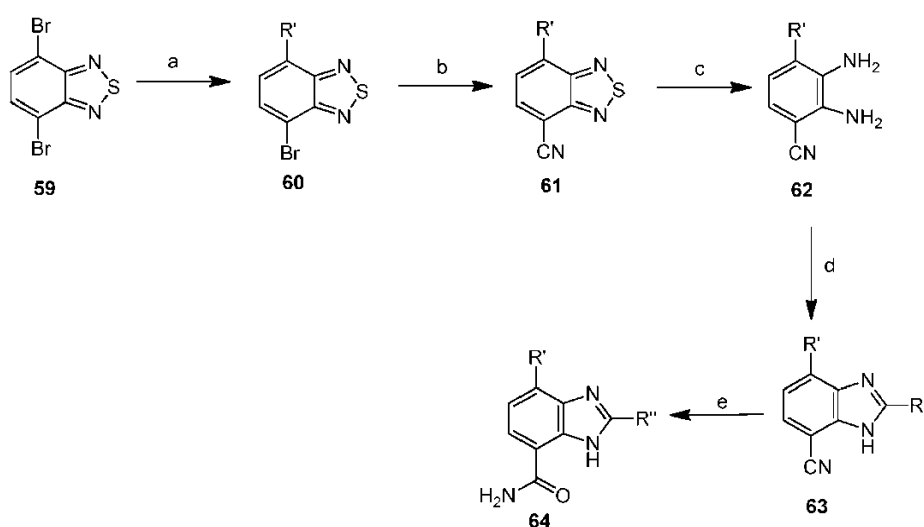
- 5 métodos conocidos por los expertos para dar el indol **55** empleando condiciones descritas en el ejemplo N° 4, paso C. En el paso d, la cianación mediada por Pd del bromuro **55** da el correspondiente nitrilo **56** (por ejemplo, Ejemplo N° 4, paso D o Tetrahedron Letters 1999, 40(47), 8193-8195). La hidrólisis subsiguiente del nitrilo **56** da una amida primaria **57** (Esquema XI, paso e) utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Procedimiento general **O**). La amida primaria **57** se puede convertir para dar amidas **58** como se muestra en el paso f empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D** o **E**.

Esquema XI



- 10 Los métodos para preparar los bencimidazoles **64** se ilustran en el esquema XII. En el paso a, el 4,7-dibromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol **59** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. En el paso b, la cianación mediada por Pd del bromuro **60** da los correspondientes nitrilos **61** (por ejemplo Tetrahedron Letters 1999, 40(47), 8193-8195). Los nitrilos **61** se pueden someter a apertura del anillo para dar la diamina **62** empleando condiciones como las descritas en el ejemplo N° 14, paso C. Como se muestra en el esquema XII, paso d, la ciclación de la diamina **62** se puede realizar haciéndola reaccionar con aldehídos (por ejemplo, Ejemplo N° 14, paso D). La hidrólisis del nitrilo **63** da los bencimidazoles **64** (Esquema XII, paso e) utilizando métodos conocidos por los expertos como los descritos en el procedimiento general **O**.

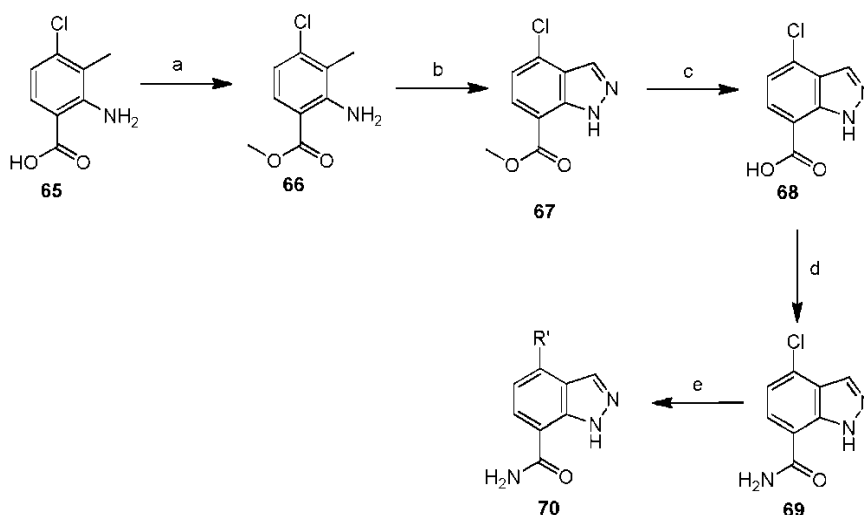
Esquema XII



- 25 Los métodos para preparar los indazoles **70** se ilustran en el esquema XIII. En el esquema XIII, paso a, se esterifica el ácido 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoico [enammina] **65** empleando condiciones estándar como las descritas en el procedimiento general **F** o Larock, R.C. citado antes. En el paso b, la ciclación del éster **66** da el indazol **67**

utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Ejemplo N° 18, paso B o WO2007/113596). La hidrólisis del éster **67** da el ácido **68** (Esquema XIII, paso c) empleando condiciones bien conocidas como las descritas en el procedimiento general **C**. El ácido **68** se puede convertir en amida **69** como se muestra en el paso d, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **D**. El indol **69** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U**. La funcionalización posterior del grupo R' en los indoles **70** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, los indoles **70** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **70** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **70** con un R' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección del grupo R' en los compuestos **1H**-indol-7-carboxamida **70** para producir un compuesto desprotegido, se puede llevar a cabo usando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo Boc se puede eliminar de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo Procedimiento general G) y los compuestos desprotegidos **70** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

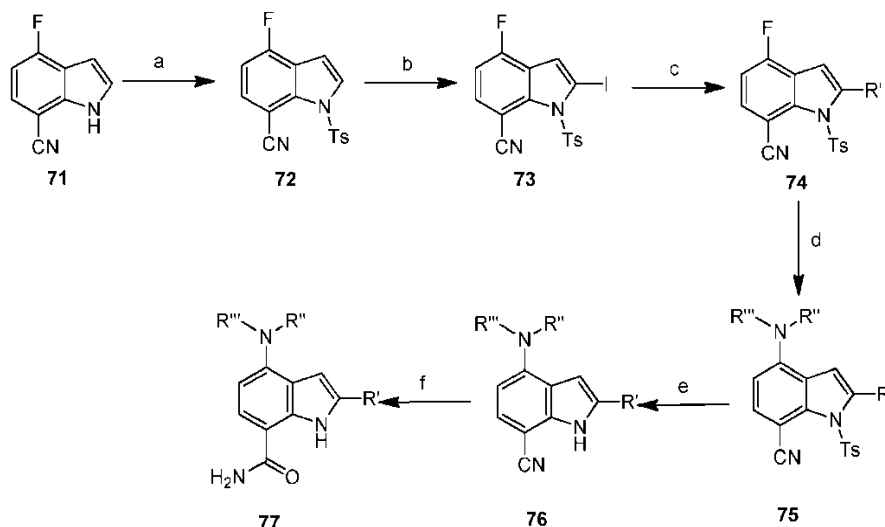
Esquema XIII



Los métodos para preparar compuestos **1H**-indol-7-carboxamida **77** de la invención se ilustran en el esquema XIV. En el esquema XIV, paso a, el indol **71** puede ser protegido con tosilo (Ts) (Esquema I, paso c) empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 1 paso C o las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. o Larock, R.C. citados antes). En el paso b, la litación dirigida de 4-fluoro-1-tosil-**1H**-indol-7-carbonitrilo **72**, seguido del atrapamiento del anión con yodo produce el indol **73** empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 1, paso D. El 4-fluoro-2-yodo-1-tosil-**1H**-indol-7-carbonitrilo **73** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, reacciones de acoplamiento de Suzuki como las descritas en el procedimiento general **A**. La funcionalización posterior del grupo R' en los carbonitrilo protegidos con tosilo **74** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, la formación de amidas, éteres, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas se puede preparar a partir de los compuestos **74** con un R' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección del grupo R' en los compuestos **74** para producir un compuesto desprotegido, se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, un grupo protector como un grupo Boc se puede eliminar de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Preparación N° 27, paso D o Procedimiento general **G**) y los compuestos desprotegidos **74** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes. Los indol carbonitrilos **74** que se muestran en el paso d se pueden hacer reaccionar con aminas a través de química de desplazamiento empleando condiciones conocidas por los expertos como las descritas en el procedimiento general **B** para dar los compuestos **75**. Los **1H**-indol-7-carbonitrilo protegidos con tosilo **75** se pueden desproteger en condiciones de base acuosa en un paso para dar el compuesto **76** empleando condiciones como las descritas en el ejemplo N° 12, paso B o conocidas por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes). En el paso f, se hidrolizan los **1H**-indol-7-carbonitrilos para dar la amida primaria

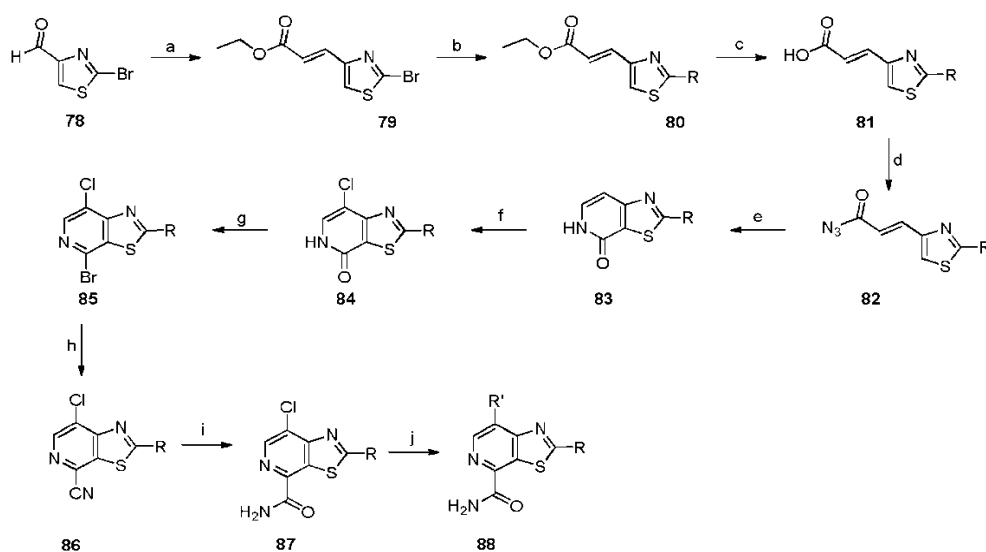
77 empleando condiciones como las descritas en la preparación N° 2 o conocidas por los expertos (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados antes). Adicionalmente, se pueden preparar amidas, carbamatos, ureas o aminas sustituidas a partir de los compuestos 1*H*-indol-7-carboxamida **77** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales). Asimismo, la desprotección de los compuestos 1*H*-indol-7-carboxamida **77** que contienen una amina primaria o secundaria protegida se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los Procedimientos Generales. Por ejemplo, para R" o R"' que contienen un grupo protector (por ejemplo un grupo Boc), el grupo protector se puede eliminar para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Procedimiento general **G**) y los compuestos desprotegidos **3** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

Esquema XIV



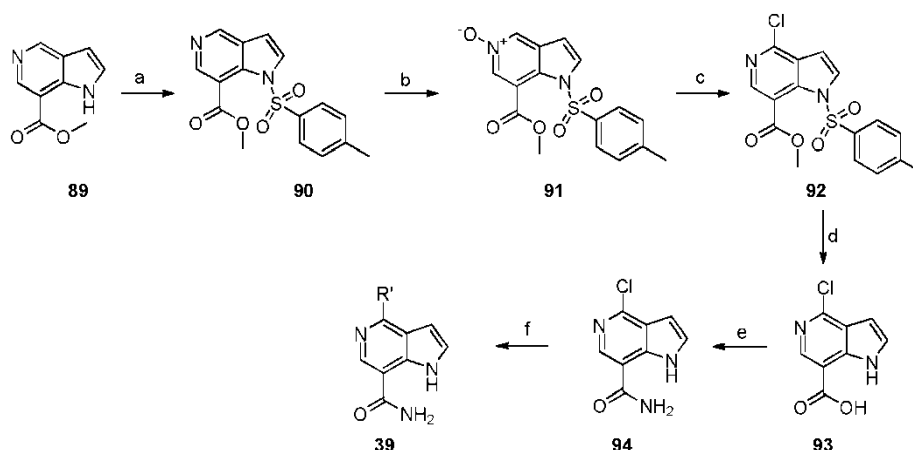
Los métodos para preparar 7-clorotiazolo[5,4-*c*]piridina-4-carboxamidas **87** se ilustran en el esquema XV. La reacción de Wittig de un aldehído **78** (paso a) se lleva a cabo con un iluro de trifenilfosfonio empleando condiciones estándar conocidas por los expertos como las descritas en la preparación N° 46, paso A o en Larock, R.C. citado antes, para dar el éster metílico α,β insaturado **79**. Este producto intermedio se hace reaccionar con un boronato o ácido borónico a través de una reacción de Suzuki en el paso b, empleando condiciones como las ilustradas en la preparación N° 46, paso B. El producto intermedio **80** se hidroliza para dar un ácido como se muestra en la preparación N° 46, paso B (paso c). En el paso d, el ácido se convierte en una azida de acilo a través de la formación *in situ* de un cloruro de acilo empleando condiciones estándar como las descritas en la preparación N° 46, paso D o WO 2012/035039. La azida de acilo intermedia después se puede someter a un rearrreglo de Curtius y ciclar para dar una piridona **83** en el paso e, empleando altas temperaturas (Por ejemplo, Preparación N° 46, paso E o WO 2012/035039). En el tratamiento con POCl₃, en el paso f, se forma piridina-2-cloruro (por ejemplo, Preparación N° 46, paso F o WO 2012/035039), que a continuación se puede tratar con NCS en el paso g, para proveer una 4-bromo-7-clorotiazolo[5,4-*c*]piridina intermedia **85**, como se ilustra en la preparación N° 46, paso G. La conversión del grupo bromo en **85** a una funcionalidad ciano se lleva a cabo a través de una reacción de cianación catalizada por Pd y la subsiguiente hidrólisis del grupo ciano produce una 7-clorotiazolo[5,4-*c*]piridina-4-carboxamida como se ilustra en la preparación N° 46, paso H. En el paso j, la tiazolo[5,4-*c*]piridina-4-carboxamida **87** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U** para dar las tiazolo[5,4-*c*]piridina-4-carboxamidas **88**.

Esquema XV



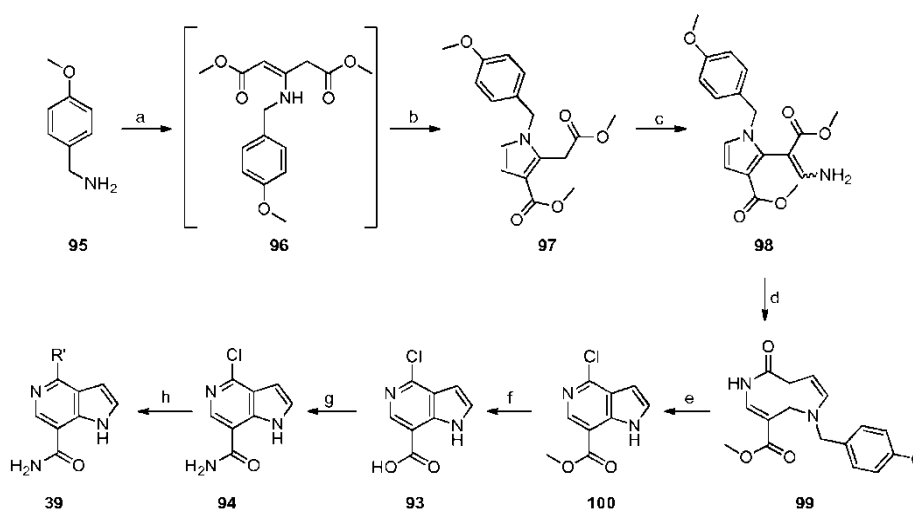
Una segunda alternativa para la preparación de las 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas **39** a la ruta que se muestra en el esquema VIII se muestra en el esquema XVI, donde las 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas **39** también se pueden preparar a partir de 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo **89** comercial, que primero se tosila en el paso a, empleando condiciones estándar conocidas por los expertos, como se muestra en el procedimiento general **AH**. El producto intermedio etoxilado **90** se oxida después (paso b) empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **AC** para dar un N-óxido intermedio **91**. En el paso c el material se halogena como se ilustra en la preparación N° 45, paso C, seguido de hidrólisis usando una base, tanto para eliminar el grupo tosilo como para hidrolizar el éster a un ácido empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **X**. Después el ácido se puede someter a una reacción de acoplamiento estándar de amina como se ilustra en el procedimiento general **D**, para dar la amida en el paso e. La pirrolo[3,2-c]piridina **94** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales **A**, **T** y **U** para dar los compuestos **39**. La funcionalización posterior del grupo R' a pirrolo[3,2-c]piridinas **39** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, las pirrolo[3,2-c]piridinas **39** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general **L**. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **39** que contienen un alcohol empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general **Q**. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **39** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales **D**, **E**, **I**, **H** y **J**). Asimismo, la desprotección de los indoles **39** que contienen un grupo protector en R' se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales **G**, **M** o **N**. Por ejemplo, para R" que contiene un alcohol protegido con TBDMS, el grupo protector se puede eliminar para producir un alcohol desprotegido (por ejemplo, Procedimiento general **M**) y los compuestos desprotegidos **39** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

Esquema XVI



Una tercera alternativa a las rutas que se muestran en los esquemas VIII y XVI para la preparación de 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas **39** se muestra en el esquema XVII. En el paso a, se trata (4-metoxifenil)metanamina con 3-oxopentanodioato de dimetilo para dar el producto intermedio **96**, que no se aísla. En el paso b, se cicla *in situ* a través del tratamiento con cloroacetaldehído empleando condiciones como las ilustradas en la preparación N° 37, paso A o WO 2005121140. La desprotonación del hidrógeno ácido de **97** y la reacción con metilformiato, en el paso c, se realiza utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Preparación N° 37, paso B, o WO 2005121140) para dar el producto intermedio **98**. En el paso d, la ciclación del producto intermedio **98** se lleva a cabo empleando condiciones como las ilustradas en la preparación N° 37, paso C o en WO 2005121140 para dar la piridinona intermedia **99**. La aromatización y halogenación subsiguientes de la piridinona **99** en el paso e se realiza empleando condiciones bien conocidas (por ejemplo, Preparación N° 37, paso D o WO 2005121140) para dar pirrolo[3,2-c]piridina **100**. La hidrólisis de la funcionalidad éster en **100** da el ácido **93** (paso f) empleando condiciones estándar como las descritas en el procedimiento general C. El ácido se puede someter después a una reacción de acoplamiento de amina como se ilustra en el procedimiento general D, para dar la amida en el paso e. La pirrolo[3,2-c]piridina **94** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales A, T y U para dar los compuestos **39**. La funcionalización posterior del grupo R' en pirrolo[3,2-c]piridinas **39** se puede llevar a cabo, si se desea, empleando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, las pirrolo[3,2-c]piridinas **39** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general L. Se pueden preparar éteres a partir de los indoles **39** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general Q. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidas, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de los indoles **39** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales D, E, I, H y J). Asimismo, la desprotección de los indoles **39** que contienen un grupo protector en R' se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales G, M o N. Por ejemplo, para R' que contiene un alcohol protegido con TBDMS, el grupo protector se puede eliminar para producir un alcohol desprotegido (por ejemplo, Procedimiento general M) y los compuestos desprotegidos **39** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

Esquema XVII



5 Métodos alternativos para preparar 1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamidas **44** de la invención se ilustran en el esquema XVIII. Se oxida 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina **101** al N-óxido intermedio utilizando métodos conocidos por los expertos (por ejemplo, Procedimiento general AC). La cianación del N-óxido **102** en el paso b se realiza empleando condiciones como las ilustradas en el procedimiento general AD para dar el carbonitrilo **103**. El carbonitrilo **103** se puede someter a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales A, T y U para dar pirrolo[2,3-c]piridinas **106**. La hidrólisis subsiguiente de las pirrolo[2,3-c]piridinas **106** en el paso f, empleando condiciones estándar (por ejemplo, Procedimiento general O) producirá los compuestos **44**. Alternativamente el carbonitrilo **103** se puede hidrolizar primero como se muestra en el paso c para dar la amida **104** cuando se somete a condiciones conocidas (por ejemplo, Procedimiento general O). La amida **104** se puede someter después a diversas reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes) que incluyen, pero no exclusivamente, condiciones de acoplamiento de Suzuki, Buchwald o Negishi como las descritas por los procedimientos generales A, T y U para dar los compuestos **44**. La funcionalización posterior del grupo R' en las pirrolo[2,3-c]piridinas **44** se puede llevar a cabo, si se desea, usando reacciones conocidas por los expertos (por ejemplo, Larock, R.C. citado antes). Por ejemplo, las pirrolo[2,3-c]piridinas **44** que contienen un doble enlace se pueden reducir a sistemas saturados empleando condiciones de hidrogenación como las descritas en el procedimiento general L. Se pueden preparar éteres a partir de las pirrolo[2,3-c]piridinas **44** que contienen un alcohol, empleando condiciones como las descritas en el procedimiento general Q. Adicionalmente se pueden preparar amidas, ureas, sulfonamidias, aril aminas, heteroaril aminas o sulfonil ureas a partir de las pirrolo[2,3-c]piridinas **44** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos generales D, E, I, H y J). Asimismo, la desprotección de las pirrolo[2,3-c]piridinas **44** que contienen un grupo protector en R' se puede llevar a cabo empleando condiciones como las descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citado antes o en los procedimientos generales G, M o N. Por ejemplo, para R' que contiene un alcohol protegido con TBDMS, el grupo protector se puede eliminar para producir un alcohol desprotegido (por ejemplo, Procedimiento general M) y los compuestos desprotegidos **44** se pueden hacer reaccionar después adicionalmente como se describió antes.

10

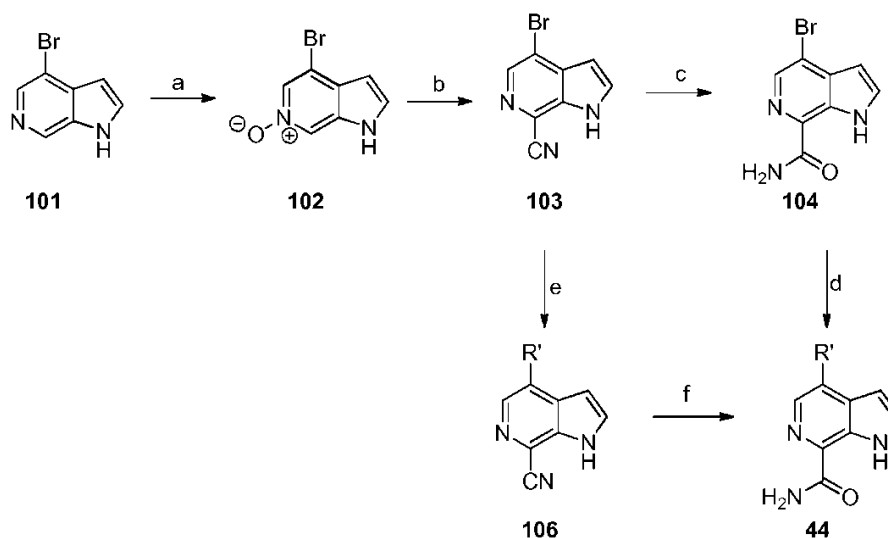
15

20

25

30

Esquema XVIII

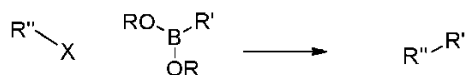


5 Si se desea, la separación quiral de cualquiera de los compuestos quirales de los esquemas I-XVIII se puede realizar empleando métodos conocidos por los expertos como HPLC preparativa quiral, SFC quiral o cristalización de sales diastereoisoméricas.

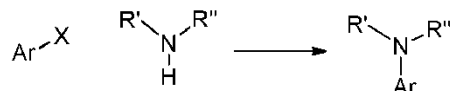
Procedimientos generales y ejemplos

10 Los esquemas generales de síntesis que se utilizaron para construir la mayoría de los compuestos dados a conocer en esta solicitud se describen a continuación en los esquemas 1-34. Estos esquemas se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

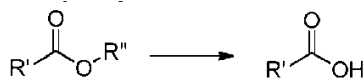
15 Esquema 1. Reacción de Suzuki de un haluro de arilo o de heteroarilo con un ácido aril o heteroaril borónico o boronato (Procedimiento general A)



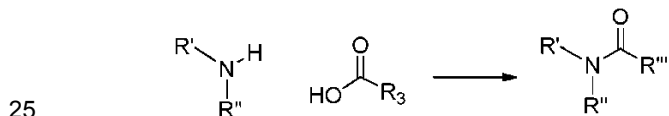
Esquema 2. Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con una amina (Procedimiento general B)



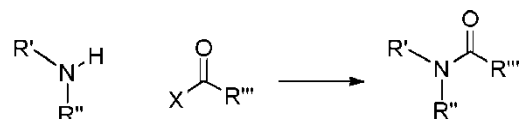
20 Esquema 3. Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico (Procedimiento general C)



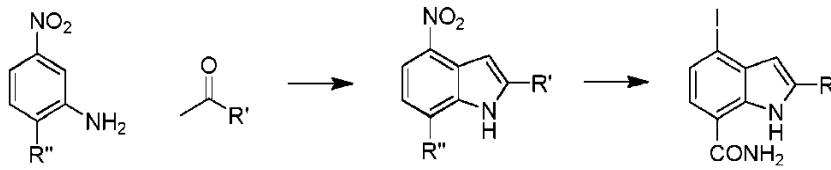
Esquema 4. Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico (Procedimiento general D)



25 Esquema 5. Formación de una amida a partir de una amina y un haluro de ácido o anhídrido (Procedimiento general E)



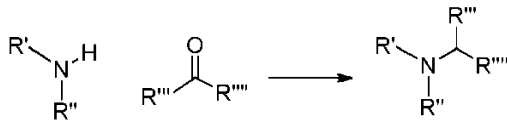
30 Esquema 6. Formación de un 4-yodoindol-7-carboxamida (Procedimiento general F)



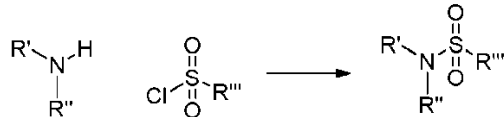
Esquema 7. Escisión ácida de una amina protegida con Boc (Procedimiento general G)



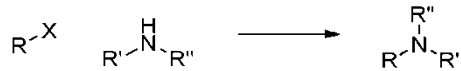
5 Esquema 8. Aminación reductora de un aldehído o una cetona con una amina primaria o secundaria (Procedimiento general H)



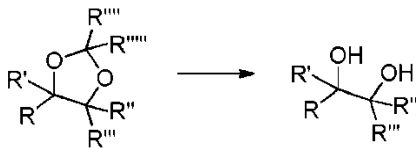
10 Esquema 9. Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo (Procedimiento general I)



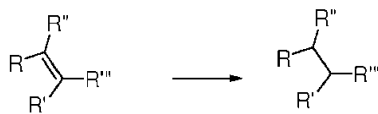
Esquema 10. Sustitución de un haluro de alquilo con una amina nucleófila (Procedimiento general J)



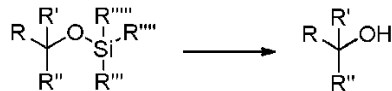
15 Esquema 11. Hidrólisis de un acetónido (Procedimiento general K)



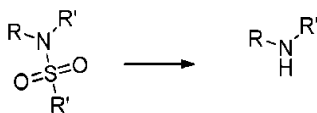
20 Esquema 12. Hidrogenación de un alqueno (Procedimiento general L)



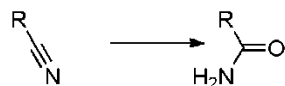
Esquema 13. Eliminación de un grupo sililo de un éter O-silílico (Procedimiento general M)



25 Esquema 14. Hidrólisis de una sulfonamida (Procedimiento general N)

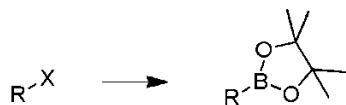


Esquema 15. Hidrólisis de un nitrilo a una amida primaria (Procedimiento general O)



30

Esquema 16. Formación de un boronato a partir de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (Procedimiento general **P**)



5 Esquema 17. Reacción de Mitsunobu de un alcohol (Procedimiento general **Q**)

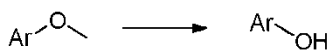


Esquema 18. Reducción de un grupo nitro a una amina usando Fe (Procedimiento general **R**)

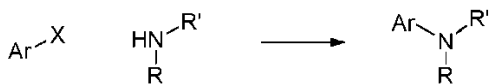


10

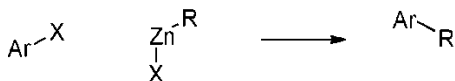
Esquema 19. Desmetilación de un aril metil éter (Procedimiento general **S**)



15 Esquema 20. Reacción de Buchwald de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo con una amina (Procedimiento general **T**)

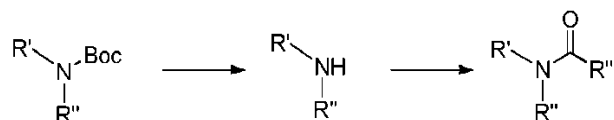


Esquema 21. Reacción de acoplamiento cruzado de Negishi de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo con un organozinc (Procedimiento general **U**)



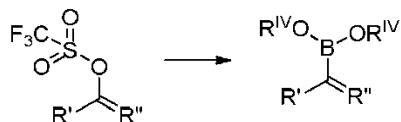
20

Esquema 22. Formación de una amida a partir de una amina protegida con Boc y un ácido carboxílico (Procedimiento general **V**)



25

Esquema 23. Conversión de un triflato de vinilo a un boronato de vinilo o ácido borónico (Procedimiento general **W**)

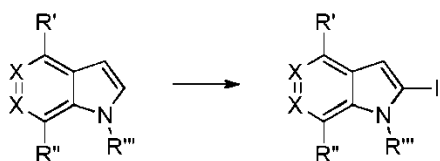


30

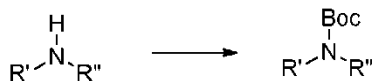
Esquema 24. Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico en condiciones básicas y eliminación de un grupo tosilo de un anillo heteroarilo protegido con un *N*-tosilo (Procedimiento general **X**)



Esquema 25. Yodación de un anillo 1*H*-indol o 1*H*-azaindol para dar un anillo 2-yodo-1*H*-indol o 2-yodo-1*H*-azaindol (Procedimiento general **Y**)

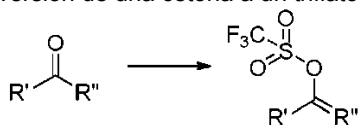


Esquema 26. Formación de una amina protegida con *N*-Boc (Procedimiento general **Z**)



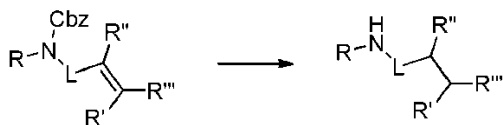
5

Esquema 27. Conversión de una cetona a un triflato de vinilo (Procedimiento general **AA**)

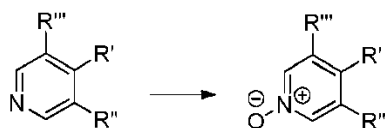


10

Esquema 28. Reducción de un doble enlace y eliminación de un grupo CBZ de una amina protegida con CBZ (Procedimiento general **AB**)

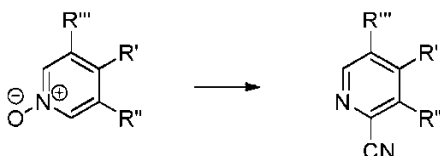


Esquema 29. *N*-oxidación de un anillo heteroaromático que contiene *N* (Procedimiento general **AC**)

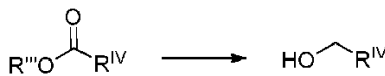


15

Esquema 30. Cianación de un anillo heteroarilo que contiene *N*-óxido (Procedimiento general **AD**)

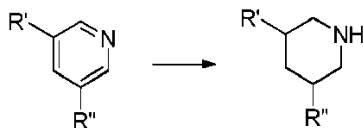


Esquema 31. Reducción de un éster para formar un alcohol (Procedimiento general **AE**)



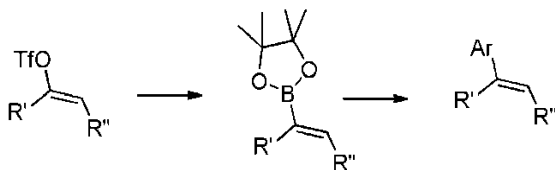
20

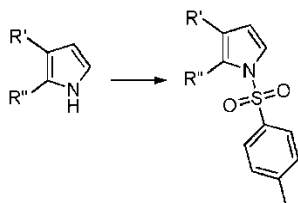
Esquema 32. Reducción de un anillo piridina a un anillo piperidina (Procedimiento general **AF**)



25

Esquema 33. Boración de un triflato de vinilo y reacción de Suzuki del boronato formado *in situ* con un haluro de arilo (Procedimiento general **AG**)



Esquema 34. Formación de un anillo heteroaromático protegido con *N*-tosilo (Procedimiento general **AH**)

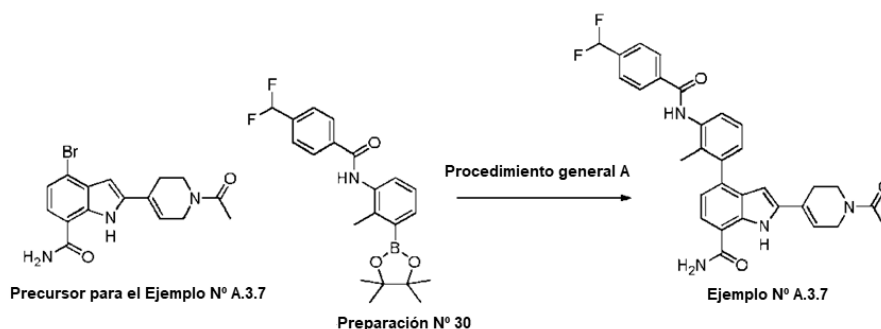
LISTA DE PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general A	Reacción de Suzuki de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido aril o heteroaril borónico o boronato
Procedimiento general B	Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con una amina
Procedimiento general C	Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico
Procedimiento general D	Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico
Procedimiento general E	Formación de una amida a partir de una amina y un haluro de ácido o un anhídrido
Procedimiento general F	Formación de una 4-yodoindol-7-carboxamida
Procedimiento general G	Escisión ácida de una amina protegida con Boc
Procedimiento general H	Aminación reductora de un aldehído o una cetona con una amina primaria o secundaria
Procedimiento general I	Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo
Procedimiento general J	Sustitución de un haluro de alquilo con una amina nucleófila
Procedimiento general K	Hidrólisis de un acetónido
Procedimiento general L	Hidrogenación de un alqueno
Procedimiento general M	Eliminación de un grupo sililo de un éter <i>O</i> -silílico
Procedimiento general N	Hidrólisis de una sulfonamida
Procedimiento general O	Hidrólisis de un nitrilo a una amida primaria
Procedimiento general P	Formación de un boronato a partir de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo
Procedimiento general Q	Reacción de Mitsunobu de un alcohol
Procedimiento general R	Reducción de un grupo nitro a una amina usando Fe
Procedimiento general S	Desmetilación de un aril metil éter
Procedimiento general T	Reacción de Buchwald de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo con una amina
Procedimiento general U	Reacción de acoplamiento cruzado de Negishi de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo con un organozinc
Procedimiento general V	Formación de una amida a partir de una amina protegida con Boc y un ácido carboxílico
Procedimiento general W	Conversión de un triflato de vinilo a un boronato de vinilo o ácido borónico
Procedimiento general X	Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico en condiciones básicas y eliminación de un grupo tosilato de un anillo heteroarilo protegido con <i>N</i> -tosilo
Procedimiento general Y	Yodación de un anillo 1 <i>H</i> -indol o 1 <i>H</i> -azaindol para dar un anillo 2-yodo-1 <i>H</i> -indol o 2-yodo-1 <i>H</i> -azaindol
Procedimiento general Z	Formación de una amina protegida con <i>N</i> -Boc
Procedimiento general AA	Conversión de una cetona a un triflato de vinilo
Procedimiento general AB	Reducción de un doble enlace y eliminación de un grupo CBZ de una amina protegida con CBZ
Procedimiento general AC	<i>N</i> -oxidación de un anillo heteroaromático que contiene <i>N</i>

Procedimiento AD	general	Cianación de un anillo heteroarilo que contiene <i>N</i> -óxido
Procedimiento AE	general	Reducción de un éster para formar un alcohol
Procedimiento general AF		Reducción de un anillo piridina a un anillo piperidina
Procedimiento AG	general	Boración de un triflato de vinilo y reacción de Suzuki del boronato recién formado con un haluro de arilo
Procedimiento AH	general	Formación de un anillo heteroaromático protegido con <i>N</i> -tosilo

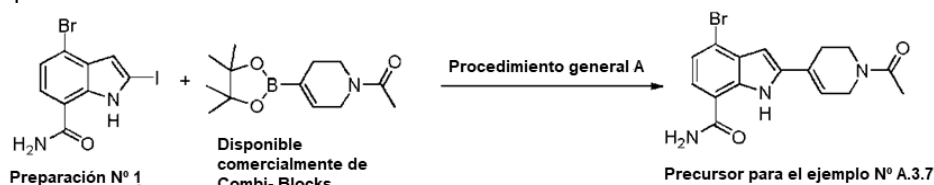
Los ejemplos siguientes se ordenan según el procedimiento general final utilizado en su preparación. Las rutas de síntesis para cualquier producto intermedio nuevo se detallan listando secuencialmente el procedimiento general (código de letras) en paréntesis luego de su nombre, con los reactantes o reactivos adicionales según sea apropiado. A continuación se brinda un ejemplo trabajado de este protocolo utilizando el ejemplo N° A.3.7 como ilustración no limitante. El ejemplo N° A.3.7 es 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida, que se preparó partir de 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida utilizando el procedimiento general **A** con 4-(difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida como se representa en el esquema A.

Esquema A



El precursor para el ejemplo N° A.3.7, 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida, se preparó (como se muestra en el esquema B) haciendo reaccionar 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) con 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona, comercialmente disponible de Combi-Blocks, siguiendo las condiciones indicadas en el procedimiento general **A**. Por lo tanto el ejemplo N° A.3.7 se escribirá como: El ejemplo N° A.3.7 se preparó partir de 4-(difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparación N° 29) y 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (preparada usando **A** con 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida [Preparación N° 1] y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona [Combi-Blocks]) usando el procedimiento general **A**. En las tablas después de un Procedimiento general, esto se representa teniendo un reactante en el título de la tabla y uno en una columna separada en la misma fila que el producto.

Esquema B



Actividad de la cinasa BTK *in vitro* medida por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (trFRET)

La BTK de la propia planta corresponde al dominio catalítico humano recombinante (aa 393 - 659), que se expresó en células SF9 con una etiqueta his N-terminal y se purificó mediante cromatografía de afinidad de metales inmovilizados. BTK se mezcló con sustrato peptídico (biotina-TYR1, secuencia: biotina-(Ahx)-GAEIIIYAAFFA-COOH, 0.2 μ M final) a concentraciones variables del inhibidor en tampón de reacción: MOPSO 50 mM pH 6.5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2.5 mM, BSA al 0.01%, Na₃VO₄ 0.1 mM y ATP 0.001 mM. Después de alrededor

de 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló por adición de los reactivos de detección (concentraciones aproximadas finales: HEPES 30 mM pH 7.0, BSA al 0.06%, Tween-20 al 0.006%, KF 0.24 M, PT66K 80 ng/mL (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio cat N° 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y 0.6 µg/mL de SAXL (aceptor estreptavidina-aloficocianina Phycolink, cat N° PJ25S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad durante

alrededor de 60 min a temperatura ambiente, después se leyó con un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG) utilizando un láser a 337 nm para la excitación y monitoreando la longitud de onda de emisión a 665 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 665 nm se relacionó directamente con el producto fosforilado y se puede usar para calcular los valores de CI_{50} .

A los efectos de las tablas y los ejemplos siguientes, la CI_{50} de Btk de cada compuesto se expresa de la manera siguiente: A = un compuesto con CI_{50} menor de 0.1 µM, B = un compuesto con CI_{50} dentro del intervalo de 0.1 µM a 1 µM, y C = un compuesto con CI_{50} de Btk dentro del intervalo de 1 µM a 10 µM.

15 Métodos analíticos

Los datos analíticos se incluyeron dentro de los procedimientos siguientes, en las ilustraciones de los procedimientos generales o en las tablas de los ejemplos. A menos que se indique algo diferente, todos los datos de 1H NMR se obtuvieron en un instrumento Varian 400 MHz Mercury Plus, Inova, o 400-MR y los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm). Los datos de LC/MS y HPLC se refieren a la tabla de condiciones de LC/MS y HPLC utilizando el método de la letra en minúscula provisto en la tabla 1.

Tabla 1. Métodos de LC/MS y HPLC

Método	Condiciones
a	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 1.5 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm MAC-MOD Halo C18 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
b	LC/MS: El gradiente fue 30-60% de B en 1.50 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm MAC-MOD Halo C8 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
c	LC/MS: El gradiente fue 5% de B por 0.1 min, 5-100% de B en 5.1 min con una retención a 100% de B por 0.5 min después 100-5% de B en 0.3 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 mm × 50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) (partículas de 5 µm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.
d	LC/MS: El gradiente fue 1-90% de B en 3.4 min, 90-100% de B en 0.45 min, 100-1% de B en 0.01 min, y luego retención a 1% de B por 0.65 min (velocidad de flujo 0.8 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.018% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm Venusil XBP-C18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
e	LC/MS: El gradiente fue 10% de B por 0.1 min, 10-100% de B en 1.0 min con una retención a 100% de B por 0.2 min después 100-10% de B en 0.1 min (velocidad de flujo 1.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeOH calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Waters BEH C8 (partículas de 1.7 µm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.
f	LC/MS: El gradiente fue 5% de B por 0.1 min, 5-100% de B en 2.5 min con una retención a 100% de B por 0.3 min después 100-5% de B en 0.1 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 mm × 50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) (partículas de 5 µm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones
g	LC/MS: El gradiente fue 5% de B por 0.1 min, 5-100% de B en 2.5 min con una retención a 100% de B por 0.3 min después 100-5% de B en 0.1 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 mm × 50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) (partículas de 5 µm) a una temperatura de 65°C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.
h	LC/MS: El gradiente fue 10-100% de MeCN (A) y se usó acetato de amonio 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 1.0 mL/min (0-0.1 min 10% de A, 0.1-1.1 min 10-100% de A, 1.1-1.3 min 100% de A, 1.3-1.4 min 100-10% de A). La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Waters BEH C8 (partículas de 1.7 µm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.
i	HPLC: El gradiente fue 5-95% de B durante alrededor de 10 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 250 × 21.2 mm Phenomenex Luna C18(2) 100Å AXIA (partículas de 10 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nM y 254 nM.
j	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B en 3.4 min, con una retención a 100% de B por 0.45 min, 100-5% de B en 0.01 min, y luego retención a 5% de B por 0.65 min (velocidad de flujo 0.8 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ HCO ₃ 10 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm Xbridge Shield RPC18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
k	LC/MS: El gradiente fue 0-60% de B en 2.1 min, después 60-100% de B hasta 2.5 min, finalmente se cambió a 0% B en 0.02 min bajo esta condición por 0.5 min (velocidad de flujo 1 mL/min). La fase móvil A fue H ₂ O que contenía 0.0375% de TFA y la fase móvil B fue MeCN que contenía 0.018% de TFA. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Halo C18 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
(l)	LC/MS: El gradiente fue 10-90% de B en 1.15 min, con una retención a 90% de B por 0.4 min, 90-10% de B en 0.01 min, y luego retención a 10% de B por 0.54 min (velocidad de flujo 1 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.018% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Halo C18 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) e ionización por electronebulización positiva/negativa.
m	LC/MS: El gradiente fue 10-80% de B en 2.0 min, después 80-80% de B en 0.48 min, finalmente se cambió a 10% B en 0.02 min bajo esta condición por 0.5 min (velocidad de flujo 1 mL/min). La fase móvil A fue H ₂ O que contenía 0.0375% de TFA y la fase móvil B fue MeCN que contenía 0.018% de TFA. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Halo C18 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) e ionización por electronebulización positiva/negativa.
n	HPLC: El gradiente fue 0-30% de B durante 25 min (velocidad de flujo 80 mL/min). La fase móvil A fue 0.09% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 50 × 250 mm Luna(2) C18 (partículas de 10 µm). El método de detección fue UV.
o	LC/MS: El gradiente fue 10-100% de B en 3.4 min, con una retención a 100% de B por 0.45 min, 100-10% de B en 0.01 min, y luego retención a 10% de B por 0.65 min (velocidad de flujo 0.8 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.018% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm Venusil XBP-C18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
p	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B en 3.4 min, con una retención a 100% de B por 0.45 min, 100-5% de B en 0.01 min, y luego retención a 5% de B por 0.65 min (velocidad de flujo 0.8 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ HCO ₃ 10 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm Xbridge Shield RPC18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones
q	HPLC: El gradiente se retuvo a 21% de B por 1 min y después 21-51% de B durante 7 min con una retención a 51% por 4 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.075% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
r	HPLC: El gradiente se retuvo a 25% de B por 2 min y después 25-55% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.075% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
s	HPLC: El gradiente fue 10-38% de B durante 20 min (velocidad de flujo 80 mL/min). La fase móvil A fue 0.09% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 50 × 250 mm Luna(2) C18 (partículas de 10 µm). El método de detección fue UV.
t	HPLC: El gradiente se retuvo a 5% de B por 1 min y después 5-35% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
u	HPLC: El gradiente fue 7-37% de B durante 8 min con una retención a 37% B por 2 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.04% de NH ₃ •H ₂ O en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 25 × 150 mm Waters Xbridge (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
v	LC/MS: El gradiente fue 0-80% de B en 3.4 min, 80-100% de B en 0.45 min, 100-0% de B en 0.01 min, y luego retención a 0% de B por 0.65 min (velocidad de flujo 0.8 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.018% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm Venusil XBP-C18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
w	HPLC: El gradiente se retuvo a 18% de B por 1 min y después 18-48% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
x	HPLC: El gradiente se retuvo a 23% de B por 1 min y después 23-53% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
y	HPLC: El gradiente se retuvo a 20% de B por 1 min y después 20-35% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
z	HPLC: El gradiente se retuvo a 15% de B por 1 min y después 15-45% de B durante 12 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.075% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 100 mm Luna C18 (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.
aa	HPLC: El gradiente se retuvo a 5% de B por 0.2 min, 5-95% de B durante 1.7 min con una retención a 95% por 1.3 min (velocidad de flujo 25.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 50 °C. El método de detección fue UV.
ab	HPLC: El gradiente se retuvo a 5% de B por 0.2 min, 5-95% de B durante 1.7 min con una retención a 95% por 1.4 min (velocidad de flujo 2.1 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm XBridge C18 (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 50 °C. El método de detección fue UV.

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones								
ac	HPLC: El gradiente se retuvo a 5% de B por 0.2 min, 5-95% de B durante 1.7 min con una retención a 95% por 1.4 min (velocidad de flujo 2.1 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ HCO ₃ 10 mM y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm XBridge C18 (partículas de 3.5 µm) a 50 °C. El método de detección fue UV.								
ad	HPLC: El gradiente fue 37-67% de B durante 23 min (velocidad de flujo 80 mL/min). La fase móvil A fue 0.04% de NH ₃ ·H ₂ O en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 50 × 300 mm Gemini (partículas de 10 µm). El método de detección fue UV a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm.								
ae	LC/MS: El gradiente fue 10% de B por 0.1 min, 10-100% de B en 1.0 min con una retención a 100% de B por 0.2 min después 100-10% de B en 0.1 min (velocidad de flujo 1.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 30 mm Waters BEH C8 (partículas de 1.7 µm) a una temperatura de 55 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.								
af	HPLC: El gradiente se retuvo a 10% de B por 0.5 min, 20-100% de B durante 6.5 min, 95% de B por 3 min, y después 95-10% de B durante 2 min (velocidad de flujo 50.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 75 mm Phenomenex Luna C8(2) 100Å AXIA (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detector de arreglo de diodos Waters 996 y detector evaporativo de dispersión de luz Alltech Varex III.								
ag	HPLC: El gradiente se retuvo a 10% de B por 0.5 min, 40-75% de B durante 6.5 min, 95% de B por 3 min, y después 95-10% de B durante 2 min (velocidad de flujo 50.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 75 mm Phenomenex Luna C8(2) 100Å AXIA (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detector de arreglo de diodos Waters 996 y detector evaporativo de dispersión de luz Alltech Varex III.								
ah	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281 Fase móvil: A: 15 mL de TFA en 20 L de H ₂ O; B: MeCN Columna: Luna 100 × 30.0 mm, 5 µ; velocidad de flujo: 25 mL/min; Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm Gradiente: una retención inicial a 21% de B por 1 min, un gradiente de 21% a 51% de B en 12 min								
ai	Instrumento: HPLC preparativa Shimadzu LC-20AP Columna: Synergi Max-RP C18 250 x 80 mm d.i. 10 µ Fase móvil: A por H ₂ O (0.09% de TFA) y B por CH ₃ CN Gradiente: B de 15% a 43% en 25 min Velocidad de flujo: 40 mL/min Cantidad de la inyección: 50 mg por inyección								
aj	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281 Fase móvil: A: TFA/H ₂ O = 0.075% v/v; B: MeCN Columna: Luna C18 100 × 30.0 mm, 5 µ Velocidad de flujo: 25 mL/min Longitud de onda del monitor: 220 y 254nm Gradiente:								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.00</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>12.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>14.0</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo	B%	0.00	10	12.0	40	14.0	40
Tiempo	B%								
0.00	10								
12.0	40								
14.0	40								

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones	
	14.2	100
	16.2	100
	16.4	10
	18.0	10
ak	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281	
	Fase móvil: A: TFA/H ₂ O = 0.075% v/v; B: MeCN	
	Columna:	
	Luna C18 200 × 21.2 mm, 5 μ	
	Velocidad de flujo: 25 mL/min	
	Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm	
	Gradiente:	
	Tiempo	B%
	0.00	1
	12.0	8
	14.0	8
	14.2	100
	16.2	100
	16.4	1
	18.0	1
al	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281	
	Fase móvil: A: 15 mL de TFA en 20 L de H ₂ O; B: MeCN	
	Columna: Luna 100 × 30.0 mm, 5 μ	
	Velocidad de flujo: 25 mL/min	
	Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm	
	Gradiente: una retención inicial a 8% de B por 1 min, un gradiente de 8% a 38% de B en 12 min	
am	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281	
	Fase móvil: A: TFA/H ₂ O = 0.075% v/v; B: MeCN	
	Columna: Luna C18 100 × 30.0mm, 5 μ	
	Velocidad de flujo: 25 mL/min	
	Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm	
	Gradiente:	
	Tiempo	B%
	0.00	18
	8.00	48
	12.0	48
	12.1	100
	13.6	100
	13.7	18
	14.7	18

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones
an	Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281
	Fase móvil: A: 8 mL de NH ₃ .H ₂ O en 20 L H ₂ O; B: MeCN
	Columna: waters Xbridge130 × 21.2 mm, 5 μ
	Velocidad de flujo: 25 mL/min
	Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm
	Gradiente: una retención inicial a 27% de B por 1min, un gradiente de 27% a 57% de B en 12 min
ao	Instrumento: HPLC preparativa Shimadzu LC-8A
	Columna: Luna(2) C18 250 × 50 mm d.i. 10 μ
	Fase móvil: A por H ₂ O (0.09% de TFA) y B por CH ₃ CN
	Gradiente: B de 82% a 82%
	Velocidad de flujo: 100 mL/min
	Cantidad de la inyección: 0.7 g por inyección
ap	HPLC: El gradiente se retuvo a 10% de B por 0.5 min, 10-50% B durante 6.5 min, 50-80% durante 5 min, 80-100% durante 0.5 min, con una retención a 100% B por 0.5 min (velocidad de flujo 40 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 75 mm SunFire C8 (partículas de 5 μm) a temperatura ambiente. El método de detección fue UV.
aq	HPLC: El gradiente se retuvo a 10% de B por 0.5 min, 10-50% B durante 3.5 min, 50-80% durante 4 min, 80-100% durante 1.0 min, con una retención a 100% B por 2.0 min (velocidad de flujo 40 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 75 mm SunFire C8 (partículas de 5 μm) a temperatura ambiente. El método de detección fue UV.
ar	LC/MS: El gradiente se retuvo a 5% de B por 0.2 min, 5-95% de B durante 1.7 min con una retención a 95% de B por 1.3 min (velocidad de flujo 2.3 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm XBridge C18 (partículas de 3.5 μm) a una temperatura de 50 °C. Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) bajo condiciones de ionización APCI positiva.
as	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 1.50 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH ₄ OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna C8 de 4.6 × 50 mm MAC-MOD Halo (partículas de 2.7 μm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
at	LC/MS: El gradiente fue 5-95% de B en 1.2 min con una retención a 95% durante 1.3 min después nuevamente 5% durante 0.01 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 μm) a 50 °C. El método de detección fue UV.
au	LC/MS: El gradiente fue 5-95% de B en 1.3 min con una retención a 95% por 1.5 min después nuevamente 5% durante 0.01 min (velocidad de flujo 1.8 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de acetato de amonio en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm Xbridge C18 (partículas de 3.5 μm) a 50 °C. El método de detección fue UV.
av	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B durante 1.2 min, con una retención a 100% por 1.3 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 μm) a 50 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.
aw	LC/MS: El gradiente fue 5-95% de B en 1.3 min con una retención a 95% por 1.5 min (velocidad de flujo 1.8 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de acetato de amonio en agua y la fase móvil B fue MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm Xbridge C18 (partículas de 3.5 μm) a 50 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.

Método	Condiciones
ax	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B durante 1.3 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 µm) a 45 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.
ay	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B durante 1.2 min, con una retención a 95% por 1.3 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 µm) a 50 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.
az	LC/MS: Gradiente fue 5-100% de B durante 1.2 min, con una retención a 100% por 1.3 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min), después disminuyendo a 95% durante 0.01 min. La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 µm) a 50 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.
ba	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 1.50 min después 60-95% de B hasta 2.5 min con una retención a 95% de B durante 1.2 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue 0.1% de ácido fórmico en agua y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm MAC-MOD Halo C18 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
bb	LC/MS: El gradiente fue 5-60% de B en 0.60 min después 60-95% de B hasta 1.00 min con una retención a 95% de B durante 0.30 min (velocidad de flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 2.1 × 50 mm ACE Excel 2 UHPLC C18 (partículas de 2.0 µm). Los métodos de detección fueron arreglo de diodos (DAD) y detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) así como ionización por electronebulización positiva/negativa.
bc	Instrumento Gilson 281(PHG008)
	Columna: waters X-bridge ODS C 18 19 × 250mm, 10 µm
	Fase móvil: A: agua (10 ppM de NH ₄ HCO ₃); B: ACN
	Velocidad de flujo: 30 mL/min
	Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm
	Gradiente: 10-60% de B en 8 min, detención a 15 min
bd	HPLC: La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 21.2 × 250 mm Hypersil C18 HS (partículas de 8 µm). El gradiente fue 40% de B por 4 min, 40-65% de B durante 30 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue tampón de NH ₄ OAc acuoso 0.05 N (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN calidad HPLC. El método de detección fue UV, λ = 254 nm
be	LC/MS: El gradiente fue 5-100% de B durante 1.2 min con una retención a 100% por 1.3 min, después disminuyendo a 5% durante 0.01 min (velocidad de flujo 2.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.01% de TFA en agua y la fase móvil B fue 0.01% de TFA en MeCN. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 4.6 × 50 mm SunFire C18 (partículas de 3.5 µm) a 50 °C. Los métodos de detección fueron UV y MS.

Tabla 2. Métodos HPLC quirales

Método	Condiciones
1	El gradiente fue 20% de B en 15.25 min después 20-65% de B en 0.05 min y se retuvo a 65% de B por 6.70 min. Después se equilibró disminuyendo hasta 20% y se retuvo por 4 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH/MeOH 1:1 y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.12% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm). El método de detección fue UV (λ = 264 nm)
2	El método fue isocrática 25% de B por 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC sin modificador agregado. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y UV (λ = 312 nm)

ES 2 708 998 T3

Método	Condiciones
3	(LC) el gradiente fue 40-65% de B en 14.75 min después paso hasta 98% de B y retención por 5.2 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna WhelkO1 R,R 21 × 250 mm de Regis Technologies (partículas de 5 µm).
4	(SFC) isocrática, 50% de cosolvente B (80 mL/min, sistema de presión 100 bar, 40° C). El cosolvente B fue EtOH:MeCN 1:1 calidad HPLC con 0.1% de trietilamina agregada. El solvente A fue SFC calidad CO ₂ . La columna utilizada para la cromatografía fue una columna de 30 × 250 mm Daicel Chiralpak AS-H (partículas de 5 µm).
5	(LC) isocrática 18% de B por 20 min después 18-30% de B en 7 min y retención a 30% B por 6 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna WhelkO1 R,R 21 × 250 mm de Regis Technologies (partículas de 5 µm).
6	(LC) isocrática 9% de B por 37.5 min después paso hasta 40% de B para eluir el segundo estereoisómero (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IA, de 21 × 250 mm (partículas de 5 µm).
7	(LC) isocrática 22% de B por 19 min después paso hasta 35% de B y retención por 3 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IE, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
8	(LC) isocrática 30% de B por 15 min después 30-33% de B en 9 min, después paso a 45% de B y retención por 4 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IE, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
9	(LC) isocrática 15% de B por 17 min después paso hasta 55% de B y retención por 11 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IC, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
10	(LC) isocrática 20% de B por 42 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IC, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
11	(LC) isocrática 25% de B por 18.5 min después paso hasta 60% de B y retención por 4 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna WhelkO1 S,S 21 × 250 mm de Regis Technologies (partículas de 5 µm).
12	(LC) isocrática 25% de B por 15 min después paso hasta 45% de B y retención por 12 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue IPA calidad HPLC, la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
13	(LC) isocrática 30% de B por 15.5 min después paso hasta 35% de B y retención por 20 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue IPA calidad HPLC, la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IF de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
14	(LC) isocrática 25% de B por 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La cromatografía utilizó una columna Daicel IB, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
15	(LC) 40-45% de B en 5 min, retención a 45% de B por 23 min después paso hasta 65% de B y retención por 10 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC sin modificador agregado. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna WhelkO1 S,S 21 × 250 mm de Regis Technologies (partículas de 5 µm).
16	(LC) isocrática 19% de B por 35 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil B fue MeCN calidad HPLC, la fase móvil A fue agua calidad HPLC sin modificador agregado. La cromatografía utilizó una columna Astec, Chirobiotic T 21.2 × 250 mm (partículas de 5 µm).

Método	Condiciones
17	(LC) isocrática 25% de B por 18.5 min después paso hasta 50% de B y retención por 5.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IF, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
18	(LC) isocrática 5% de B por 37.5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IB, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).
19	(LC) isocrática 20% de B por 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil B fue EtOH (prueba de 200) y la fase móvil A fue heptano calidad HPLC con 0.2% de dietilamina agregada. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IF, de 20 × 250 mm (partículas de 5 µm).

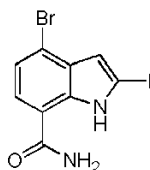
Métodos generales de purificación

5 Para los procedimientos generales, los compuestos finales se pueden purificar por cualquier técnica o combinación de técnicas conocida por los expertos. Algunos ejemplos que no son limitantes incluyen cromatografía en columna con una fase sólida (por ej., gel de sílice, alúmina, etc.) y un solvente (o una combinación de solventes) que eluya los compuestos deseados (por ej. hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, agua, etc.); TLC preparativa con una fase sólida (por ej., gel de sílice, alúmina, etc.) y un solvente (o una combinación de solventes) que eluya los compuestos deseados (por ej. hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, agua, etc.); HPLC de fase reversa (véase Tabla 1 por algunas condiciones no limitantes); recristalización de un solvente apropiado (por ej. MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, tolueno, etc.) o de una combinación de solventes (por ej. EtOAc/heptano, EtOAc/MeOH, etc.); LC quiral con una fase sólida y un solvente apropiado (por ej. EtOH/heptano, MeOH/heptano, IPA/heptano, etc. con o sin un modificador como dietilamina, TFA, etc.) para eluir el compuesto deseado; SFC quiral con una fase sólida y CO₂ con un modificador apropiado (por ej. MeOH, EtOH, IPA con o sin modificador adicional como dietilamina, TFA, etc.); precipitación de una combinación de solventes (por ej. DMF/agua, DMSO/DCM, EtOAc/heptano, etc.); trituración con un solvente apropiado (por ej. EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, *n*-PrOH, etc.); extracciones mediante disolución de un compuesto en un líquido y lavado con un líquido apropiadamente inmiscible (por ej. DCM/agua, EtOAc/agua, DCM/NaHCO₃ saturado, EtOAc/NaHCO₃ saturado, DCM/HCl acuoso al 10%, EtOAc/HCl acuoso al 10%, etc.); destilación (por ej., simple, fraccionada, de Kugelrohr, etc.); cromatografía de gases utilizando una temperatura, un gas portador y una velocidad de flujo apropiados; sublimación a una temperatura y presión apropiadas; filtración a través de un medio (por ej. Florosil[®], alúmina, Celite[®], gel de sílice, etc.) con un solvente (por ej. heptano, hexanos, EtOAc, DCM, MeOH, etc.) o una combinación de solventes; formación de sal con soporte sólido (a base de resina, por ej. de intercambio iónico) o sin soporte sólido. Algunas descripciones de estas técnicas se pueden encontrar en la bibliografía siguiente, Gordon, A. J. y Ford, R. A. "The Chemist's Companion", 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry", 2000; Still, W. C., Kahn, M. y Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry" 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. y Percy, J. M. "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2ª edición", 1999; Stichlmair, J. G. y Fair, J. R. "Distillation; Principles and Practices" 1998; Beesley T. E. y Scott, R. P. W. "Chiral Chromatography", 1999; Landgrebe, J. A. "Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4ª edición", 1993; Skoog, D. A. y Leary, J. J. "Principles of Instrumental Analysis, 4ª edición" 1992; Subramanian, G. "Chiral Separation Techniques 3ª edición" 2007; Kazakevich, Y. y Lobrutto, R. "HPLC for Pharmaceutical Scientists" 2007. Los compuestos finales o intermedios preparados a través de cualquiera de los procedimientos generales siguientes se pueden purificar opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes.

35 Preparaciones y Ejemplos

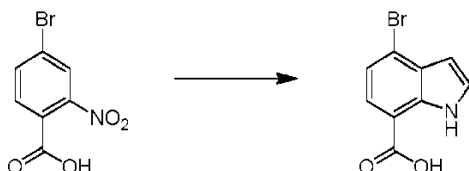
A continuación se presentan los métodos generales de síntesis utilizados en cada procedimiento general e incluyen una ilustración de un compuesto que se sintetizó utilizando el procedimiento general indicado. Ninguna de las condiciones específicas ni los reactivos indicados en este documento deben ser considerados limitantes del alcance de la invención y sólo se proporcionan con fines ilustrativos. Todos los materiales de partida son comercializados por Sigma-Aldrich (incluidos Fluka y Discovery CPR) a menos que se indique lo contrario a continuación del nombre químico. Los nombres de los reactivos/reactantes indicados, son los nombres que aparecen en el frasco comercial o fueron generados según las convenciones IUPAC, CambridgeSoft[®] ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft[®] Chemistry E-Notebook v9.0.127 o v11.0.3.68, o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (por ej., clorhidrato, acetato) pueden contener más de un equivalente molar de la sal. Los compuestos de la invención cuya estereoquímica absoluta ha sido determinada mediante el uso de un material de partida comercial enantioméricamente puro o un compuesto intermedio estereoquímicamente definido, o por difracción de rayos X se indican con un asterisco luego del número de ejemplo.

50 Preparación N° 1. 4-Bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida



Paso A: Ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico

5

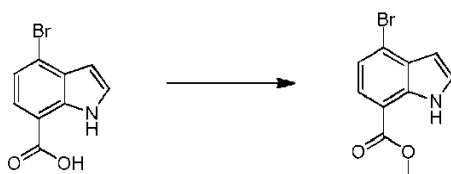


10 A una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (30 g, 122 mmol) en THF anhidro (500 mL), se le agregó gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (51.2 mL, 512 mmol, 1 N) en THF a una temperatura de aproximadamente -30 a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente -30 a -40 °C durante alrededor de 2 h. Después la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar

15 *ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico* (crudo 33 g), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (m, 1H), 8.11 (s a, 1H), 7.63 (dd, J = 17.4, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 21.9, 8.0 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 25.5, 3.1, 2.1 Hz, 1H).

Paso B: 4-Bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo

20

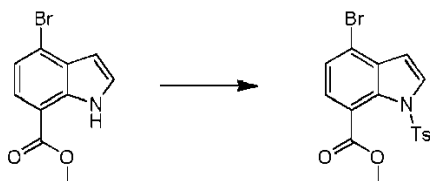


25 A una solución de ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico (33 g, 137 mmol) en DMF (300 mL), se le agregó Cs₂CO₃ (90 g, 276 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se le agregó gota a gota yodometano (29.3 g, 206 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar

30 *4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo* (13.8 g, 20%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 8, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.68-6.66 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

Paso C: 4-Bromo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo

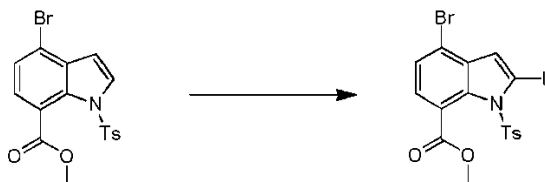
35



40 A una solución de 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo (130 g, 512 mmol) en THF anhidro (1500 mL) se le agregó en porciones NaH (18.4 g, 767 mmol) a aproximadamente 0 °C y se agitó durante alrededor de 1 h a 0 °C. Después se le agregó en porciones TsCl (117 g, 614 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (1000 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por

cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar *4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo* (150 g, 72%): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7.60-7.58 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.54-7.53 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.46-7.44 (d, $J = 8$, 1H), 7.37-7.35 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.21-7.18 (d, $J = 8.4$, 2H), 6.77-6.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

5 Paso D: 4-Bromo-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo



10 A una solución de diisopropilamina (6.2 g, 61.2 mmol) en THF anhidro (100 mL), agitada en *t*-BuLi (3.92 g, 61.2 mmol) en pentano se le agregó a aproximadamente 0 °C en atmósfera de N_2 , y la mezcla se agitó durante alrededor de 10 min. Se le agregó la solución de 4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (10 g, 24.49 mmol) en THF anhidro (100 mL) a aproximadamente -70 °C en atmósfera de N_2 . Después de alrededor de 30 min, se le agregó una solución de I_2 (9.33 g, 36.7 mmol) en THF anhidro (50 mL). Después de alrededor de 30 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se detuvo con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar *4-bromo-2-yodo-1-tosilo-1H-indol-7-carboxilato de metilo* (7.5 g, 38%): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.17-7.17 (m, 1H), 4.06-4.05 (d, $J = 1.2$, 3H), 2.49 (s, 3H).

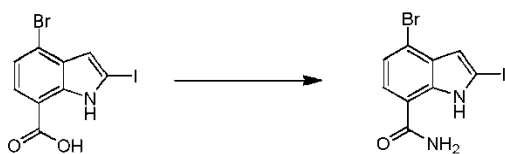
Paso E: Ácido 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxílico

25

The reaction shows the conversion of 4-bromo-2-iodo-1-tosyl-1H-indole-7-carboxylate methyl ester to 4-bromo-2-iodo-1H-indole-7-carboxylic acid. The starting material has a bromine atom at the 4-position, a tosyl group on the nitrogen, a methyl ester group at the 7-position, and an iodine atom at the 2-position. The product has a carboxylic acid group at the 7-position and the tosyl group is removed.

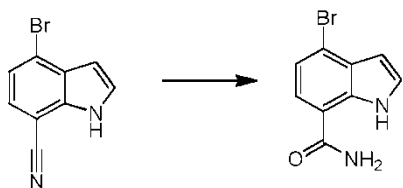
30 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (75 g, 23.4 mmol) en MeOH (750 mL), THF (1500 mL) y agua (750 mL), se le agregó LiOH (67 g, 280 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 3 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y THF, después la solución se ajustó a pH = 6 a 7 con HCl (1 N), el precipitado se filtró y se secó en alto vacío para proporcionar *ácido 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxílico* (45 g, 88%): $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.31 (m, $J = 8.0$, 1H), 6.72 (s, 1H).

35 Paso F: 4-Bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida



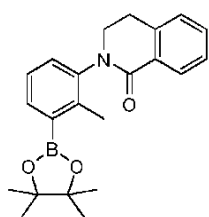
40 A una solución de ácido 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxílico (45 g, 123 mmol) en DMF (450 mL) se le agregaron HOBt (28.2 g, 184 mmol), PyBOP (96 g, 184 mmol), NH_4Cl (10 g, 184.5 mmol) y DIEA (63.6 g, 492 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se le agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1000 mL \times 2), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna con éter de petróleo: EtOAc (20:1 a 1:1) para proporcionar *4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida* (25 g, 56%): $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62-7.60 (d, $J = 8$, 2H), 7.38-7.36 (d, $J = 8$, 1H), 6.77 (s, 1H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 3.07 min; MS m/z : 366 (M-H).

Preparación N° 2. 4-Bromo-1H-indol-7-carboxamida

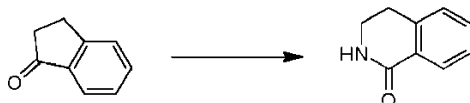


- 5 A una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carbonitrilo (3 g, 13.57 mmol, Sinova) en EtOH (36.2 mL)/DMSO (9.05 mL) se le agregó lentamente peróxido de hidrógeno (28.0 mL, 274 mmol) y NaOH (28.0 mL, 28.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se le agregó agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (2.85 g, 88%). LC/MS (Tabla 1, Método f) $R_t = 1.42$ min; MS m/z : 280 (M+MeCN)⁺.

10 **Preparación N° 3. 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona**

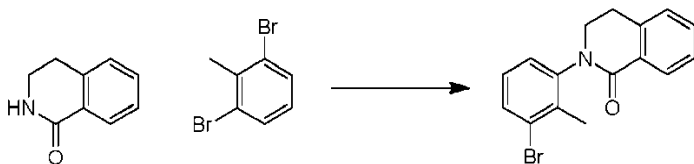


15 **Paso A: 3,4-Dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona**



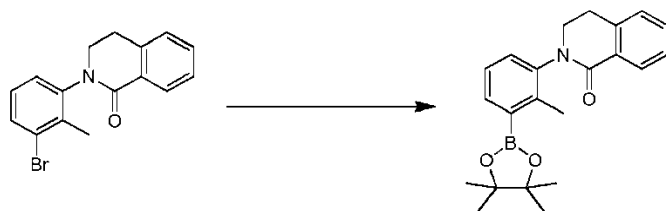
- 20 A una solución de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (30 g, 227 mmol) en DCM (300 mL) se le agregó ácido metanosulfónico (300 mL) y la solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se agregó en porciones a la solución azida de sodio (30 g, 461 mmol) a una temperatura de aproximadamente 0 °C y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH acuoso al 20% y se extrajo con DCM (2 × 1 L). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (5 g, 15%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.93-7.91 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.28-7.26 (d, 1H), 3.50-3.46 (t, 2H), 2.97-2.94 (t, 2H).

30 **Paso B: 2-(3-Bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona**



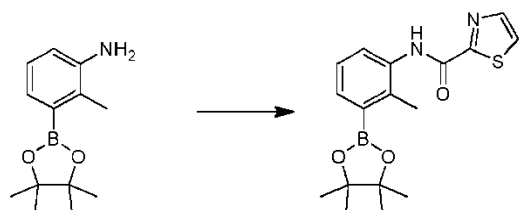
- 35 Una mezcla de 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (3.5 g, 13.6 mmol), 1,3-dibromo-2-metilbenceno (17.5 g, 70.5 mmol) y K₂CO₃ (9.85 g, 71.3 mmol) en DMSO (40 mL) se purgó con N₂, se trató con CuI (1.75 g, 9 mmol) y se calentó hasta aproximadamente 160 °C durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con hidróxido de amonio al 5%, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (6 g, 80%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.16-8.14 (d, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.49-7.41 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25-7.18 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H) 2.36 (s, 3H).

Paso C: 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona



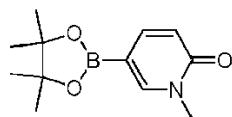
5 A una mezcla de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (4.6 g, 14.6 mmol), bis(pinacolato)diboro (8.8 g, 34.6 mmol) y CH_3COOK (9 g, 91.8 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y DMSO (20 mL), se le agregó PdCl_2 (dppf) (1 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 120 °C toda la noche bajo protección de N_2 . Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, el sólido se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1.5 g, 28%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.19-8.17 (dd, 1H), 7.80-7.78 (dd, 1H), 7.51-7.47 (t, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); LC/MS (Tabla 1, Método o) TR = 3.34 min; MS m/z: 364 (M+H)⁺.

15 Preparación N° 4. N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida



20 A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.9 g, 8.15 mmol, CombiBlocks) en DCM (50 mL), se le agregaron DIEA (2.1 g, 16.3 mmol) y HATU (4.03 g, 10.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de alrededor de 5 min, se agregó ácido tiazol-2-carboxílico (1.9 g, 8.15 mmol) y la solución se agitó durante alrededor de 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con DCM (100 mL \times 2) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se euyó con éter de petróleo:EtOAc = 10:1 a 3:1) para proporcionar N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (1 g, 36%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87-7.86 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

30 Preparación N° 5. 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona



35 Paso A: 5-Bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona

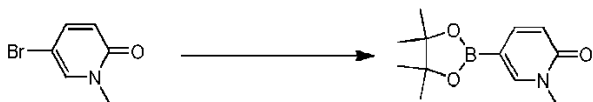


40 A una solución de 5-bromopiridin-2-ol (4 g, 23 mmol) en THF (200 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó en porciones NaH (0.83 g, 34.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min seguido de la adición de yodometano (9.8 g, 69 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después que se completó la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C, se le agregó agua y se extrajo con EtOAc (100 mL \times 2). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para

proporcionar 5-bromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (3 g, 69%): ^1H RMN (MeOD) δ 7.87 (s, 1 H), 7.58-7.55 (m, 1 H), 6.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H).

Paso B: 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

5

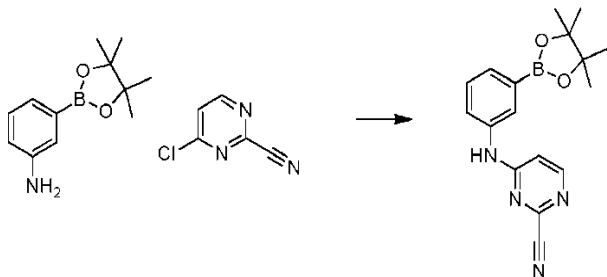


10 A una mezcla de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1.0 g, 5.32 mmol), KOH (0.78 g, 7.98 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0.162 g, 6.38 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se le agregaron triciclohexilfosfina (149 mg, 0.532 mmol) y Pd_2dba_3 (487 mg, 0.532 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 5 h. Después se le agregó agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL \times 2), y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0.80 g, 64%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 1.24 (s, 12 H).

15

Preparación N° 6. 4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrilo

20



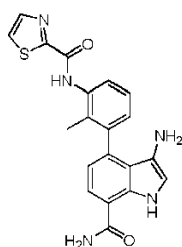
25

30

A un vial para microondas se le agregó 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.717 mmol, CombiPhos), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (314 mg, 1.433 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.250 mL, 1.433 mmol) en MeCN (7 mL). El vial se selló y se calentó en un microondas a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 20 min con agitación. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo una corriente caliente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La mezcla se separó empleando un separador de fases Biotage y las fases orgánicas se concentraron al vacío para proveer el producto crudo. El producto crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó con 10-60% de EtAcO/heptano para proporcionar 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrilo (0.11 g, 48%): LC/MS (Tabla 1, Método f) $R_t = 1.89$ min; MS m/z : 323 (M+H) $^+$.

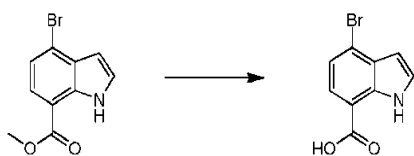
Preparación N° 7. N-(3-(3-amino-7-carbamoyl-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

35



Paso A: Ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico

40



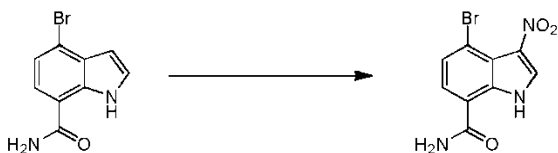
5 A una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (6 g, 23 mmol, preparación N° 1 paso B) en THF (300 mL), agua (60 mL) y MeOH (60 mL) se le agregó hidróxido de litio (2.83 g, 118 mmol). Después la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida, la capa acuosa se acidificó por adición de HCl 4 N hasta aproximadamente pH 6. El precipitado se filtró y el sólido se secó para proporcionar ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico (5.5 g, 97%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.39 (a, 1H), 7.65-7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.33-7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H).

10 Paso B: 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida



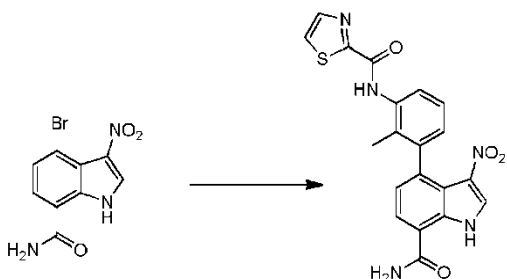
15 Una solución de ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico (5.5 g, 22.91 mmol) EDC (6.59 g, 34.4 mmol) y HOBt (5.26 g, 34.4 mmol) en THF (150 mL) y DCM (180 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la mezcla se hizo burbujear con gas de NH₃ durante alrededor de 15 min y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó por adición de agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró para dar un residuo que se suspendió en éter y se filtró para proporcionar 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (5.3 g, 97%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.40 (a, 1H), 8.08 (a, 1H), 7.29-7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.28-7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H).

25 Paso C: 4-Bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida



30 A una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (5.3 g, 22.17 mmol) y AgNO₃ (11.30 g, 66.5 mmol) en CH₃CN (100 mL) se le agregó cloruro de benzoilo (9.35 g, 66.5 mmol) en CH₃CN (20 mL) a aproximadamente 0 °C y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 1 h en la oscuridad. Se le agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se concentró para dar un residuo que se lavó con DCM para proporcionar 4-bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida (2.6 g, 41%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.46 (a, 1H), 8.39-8.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.33 (a, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método 1) TR = 2.41 min; MS *m/z*: 285 (M+H)⁺.

35 Paso D: *N*-(3-(7-carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

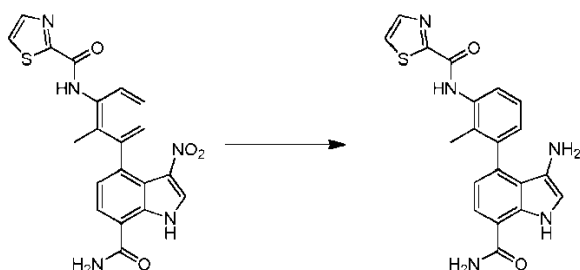


40 A una solución de 4-bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida (4 g, 14 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (5.8 g, 16.9 mmol, Preparación N° 4) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (25 mL) se le agregaron Pd(PPh₃)₄ (0.81 g, 0.7 mmol) y CsF (6.4 g, 42 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a

aproximadamente 120 °C bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Tabla 1, Método **ah**) para proporcionar *N*-(3-(7-carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida cruda (2 g, 33%); LC/MS (Tabla 1, Método I) R_t = 1.44 min; MS m/z: 422 (M+H)⁺.

5

Paso E: *N*-(3-(3-amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



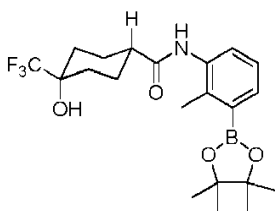
10

A una solución de *N*-(3-(7-carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (0.20 g, 0.48 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó Ni Raney (0.10 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 50 psi de H₂ durante alrededor de 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(3-(3-amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida cruda (0.11 g, 59%) que se usó sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.54 min; MS m/z: 392 (M+H)⁺.

15

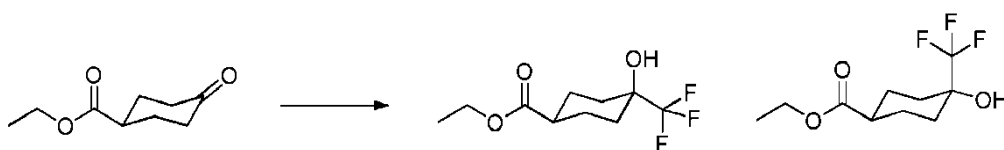
Preparación N° 8. 4-Hidroxi-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida

20



Paso A: 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo

25



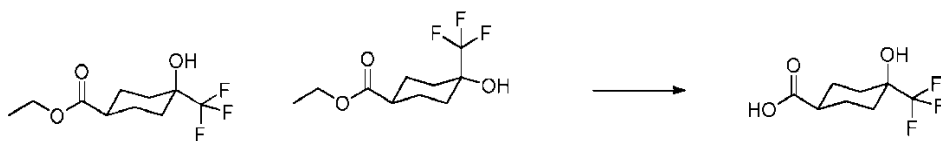
30

Se cargó un balón con 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (10.0 g, 58.8 mmol) y CsF (8.92 g, 58.8 mmol) en DME (100 mL) a aproximadamente 23 °C. La reacción se enfrió en un baño de hielo hasta aproximadamente 5 °C, después se le agregó gota a gota trimetil(trifluorometil)silano (8.35 g, 58.8 mmol) a una velocidad tal de modo de mantener la temperatura de la reacción por debajo de 8 °C. La reacción se agitó alrededor de 18 h a aproximadamente 23 °C. Se le agregó gota a gota TBAF (19.4 mL, solución 1 M en THF, 19.39 mmol) y la mezcla se agitó durante alrededor de 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (3 × 200 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50% de EtOAc en heptano para dar 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (9.27 g, 67%). El producto se tomó como una mezcla de isómeros para el paso siguiente sin purificación adicional: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5.73 (s, 0.5H), 5.72 (s, 0.5H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 0.55H), 2.37 - 2.27 (m, 0.45H), 1.90 - 1.45(m, 8H), 1.21 - 1.14 (m, 3H).

35

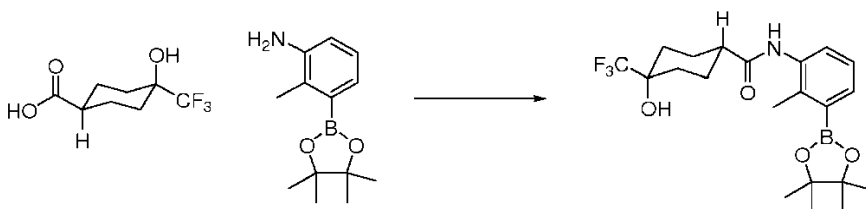
Paso B: Ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico

40



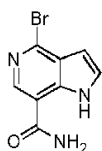
Se trató EtOH seco (90 mL) con sodio (1.03 g, 45.0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta que se disolvió el sodio. Se le agregó una solución de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (9.00 g, 37.5 mmol) en EtOH (90 mL) y la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C bajo nitrógeno durante alrededor de 18 h. A la mezcla se le agregó NaOH acuoso 2 N (18.7 mL, 37.5 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH. La suspensión resultante se diluyó con agua (50 mL) para dar una solución transparente. La solución se acidificó con HCl conc. hasta pH = 2. La solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 50 mL y el producto precipitado se recogió por filtración. El precipitado se enjuagó con agua (2 × 8 mL) y se secó durante alrededor de 18 h a presión reducida para dar ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico como un sólido blanco (5.99 g, 75%): LC/MS (Table 1, Method a) $R_t = 1.35$ min; MS m/z 211 (M-H)⁻; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H).

Paso C: (1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida

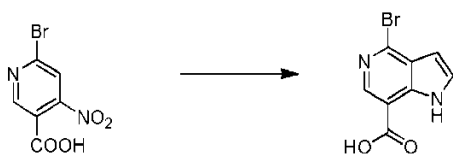


Una solución que contenía ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0.471 mmol) y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (110 mg, 0.471 mmol, CombiBlocks) en DMF (2.0 mL) se trató con DIEA (0.082 mL, 0.471 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (179 mg, 0.471 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla se diluyó con agua (5 mL), se trituró y se decantó el sobrenadante. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 25-75% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se secaron hasta solidificar a presión reducida para dar (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida como un sólido (135 mg, 67%): LC/MS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.56$ min; MS m/z 428 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.90 - 1.67 (m, 6H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

Preparación N° 9: 4-Bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida



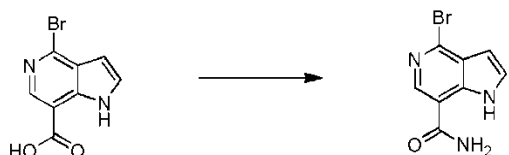
Paso A: Ácido 4-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



Una solución de ácido 6-bromo-4-nitronicotínico (3.8 g, 15.4 mmol, Eur. J. Med. Chem. 1977, 12(6), 541) en THF

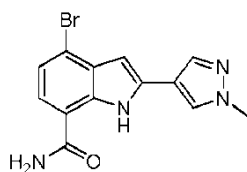
anhidro (100 mL) se agitó a una temperatura entre aproximadamente -40 y -50 °C durante alrededor de 5 min. Después se le agregó gota a gota bromuro de vinilmagnesio (1 N en THF, 69.2 mL, 69.2 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura entre aproximadamente -40 y -50 °C durante alrededor de 4 h. La mezcla se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método w) para proporcionar ácido 4-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1 g, 27%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.90 (s a, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.54 (t, J=2.65 Hz, 1 H), 6.56 (a, 1 H).

Paso B: 4-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida

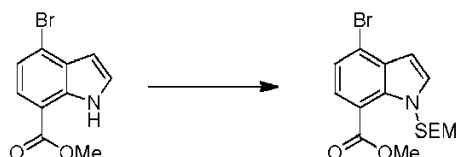


A una solución de ácido 4-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (100 mg, 0.42 mmol) en DMF (2 mL) se le agregaron HOBt (95 mg, 0.62 mmol) y EDCI (119 mg, 0.62 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h, se le agregó NH₃/THF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después la suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se le agregó agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (60 mg, 42%). El producto se utilizó sin purificación adicional: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.89 (a, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (a, 1H), 7.68 (a, 1H), 7.52-7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52-6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

Preparación N° 10. 4-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida

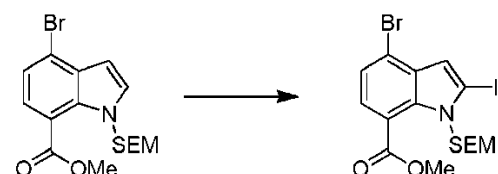


Paso A: 4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo



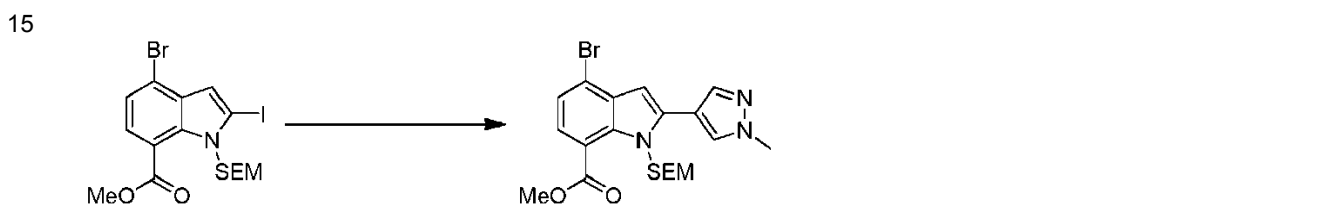
A una solución de 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo (35 g, 138 mmol, Preparación N° 1 paso B) en THF anhidro (1500 mL) se le agregó NaH en porciones (10 g, 250 mmol) a aproximadamente 0 °C y se agitó durante alrededor de 1 h a aproximadamente 0 °C. Después se le agregó en porciones SEMCI (31.9 mL, 180 mmol) a aproximadamente 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 12 h. Después se agregó a la mezcla de reacción NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (32 g, 60%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.62-7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77-6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.32-3.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.89-0.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso B: 4-Bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo



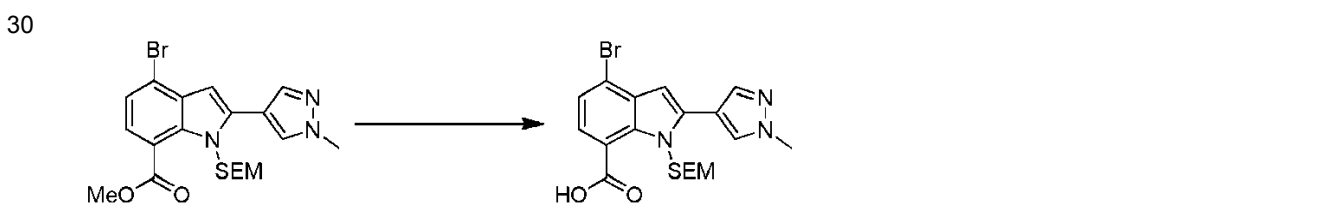
5 A una solución de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (10 g, 26 mmol, Preparación N° 1 paso B) en THF anhidro (200 mL) se le agregó diisopropilamida de litio (18 mL, 36 mmol) a aproximadamente -70 °C y se agitó durante alrededor de 2 h. Después se agregó gota a gota una solución de I₂ (10 g, 39 mmol) en THF anhidro (50 mL) a la solución anterior a aproximadamente -70 °C y después se agitó durante alrededor de 2 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna (se diluyó con éter de petróleo:EtOAc = 200:1) para proporcionar 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (6.2 g, 47%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.50-7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.29-3.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.87-0.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso C: 4-Bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



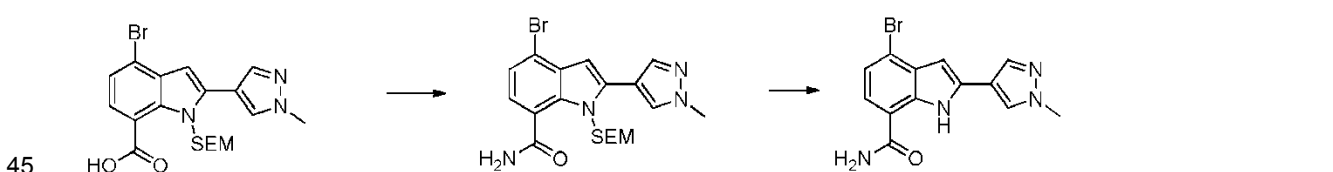
20 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.1 g, 2.2 mmol) en DME (20 mL) y agua (5 mL) se le agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0.49 g, 2.37 mmol), PdCl₂(dppf) (0.176 g, 0.216 mmol) y Na₂CO₃ (0.894 g, 6.47 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua (20 mL) a la solución y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 10:1) para proporcionar 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.65 g, 65%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.20-3.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.82-0.78 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso D: Ácido 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



35 A una solución de 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.65 mg, 1.41 mmol) en THF (10 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó LiOH (0.17 mg, 7.04 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente el solvente se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta pH = 4, se extrajo con EtOAc (10 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0.63 g, 99%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.25-3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.82-0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

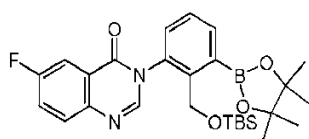
Paso E: 4-Bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



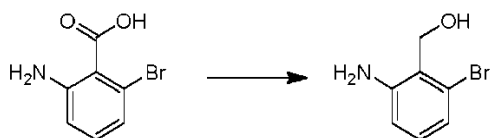
A una solución de ácido 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0.63 g, 1.4 mmol) en DMF (10 mL) se le agregaron PyBOP (1.46 g, 2.80 mmol), HOBT (0.43 g, 2.80 mmol), NH₄Cl (0.11 g, 2.10 mmol) y DIEA (0.72 g, 5.60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se

agregó agua (20 mL) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para proporcionar 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida. Se disolvió en THF anhidro (10 mL) se le agregó (2.02 g, 12.2 mmol) y etano-1,2-diamina (2.20 g, 36.7 mmol) y se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua para diluir la mezcla, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó en Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para proporcionar 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.20 g, 51%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.40 (a, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30-7.28 (d, J = 8, 1 H), 7.20-7.18 (d, J = 8, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.05 (a, 2 H), 3.99 (s, 3 H).

Preparación N° 11. 3-(2-(((tert-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

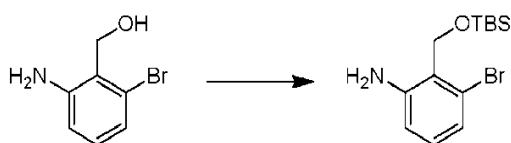


Paso A: (2-Amino-6-bromofenil)metanol



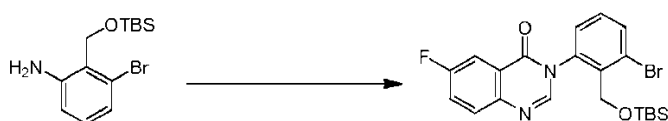
La solución de ácido 2-amino-6-bromobenzoico (19.8 g, 91.7 mmol) en THF (190 mL) se agregó gota a gota a la suspensión de LiAlH₄ (7.00 g, 183 mmol) en THF (190 mL) a aproximadamente 0 °C. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. Después la mezcla se detuvo con EtOAc (180 mL). La mezcla se vertió en H₂O (1.1 L) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 900 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc=50:1-5:1) para proporcionar (2-amino-6-bromofenil)metanol (10 g, 54%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.77 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.95 (m, 2H).

Paso B: 3-Bromo-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina



A la solución de (2-amino-6-bromofenil)metanol (3.02 g, 15 mmol) e imidazol (1.83 g, 27 mmol) en DMF (40 mL) se le agregó en porciones TBSCl (3.39 g, 22.5 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O (80 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 15:1) para dar 3-bromo-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (4.2 g, 89%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.79 (m, 2H).

Paso C: 3-(3-Bromo-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



La mezcla de 3-bromo-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (3.5 g, 11 mmol), ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (1.7

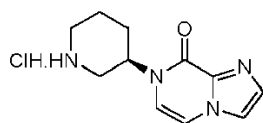
g, 11 mmol) y $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (1.8 g, 16.5 mmol) en THF (30 mL) se calentó a aproximadamente 120 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc para obtener 3-(3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (1.3 g, 25%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.00 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 4.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.06 (m, 2H).

Paso D: 3-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

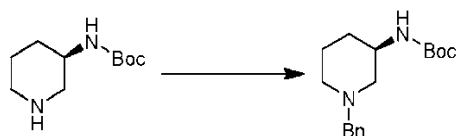


La mezcla de 3-(3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (4 g, 8.6 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-opta metil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (2.6 g, 10.4 mmol), KOAc (1.7 g, 17.2 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.8 g) en DMSO/1,4-dioxano (8 mL: 40 mL) se calentó hasta aproximadamente 110 °C en atmósfera de N_2 durante alrededor de 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se filtró y el filtrado se lavó con H_2O (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), sucesivamente. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proveer el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 30:1 a 5:1) para proporcionar 3-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (1.7 g, 38%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.00 (d, $J = 2$ Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.52 (s, 12H), 4.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.16 (m, 3H).

Preparación N° 12: Clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona



Paso A: (*R*) (1-bencilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de (*R*) piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (40.0 g, 0.2 mol, 1.0 equiv) y TEA (22.22 g, 0.22 mol, 1.1 equiv) en DCM (500 mL) se le agregó gota a gota bromometil-benceno (37.62 g, 0.22 mol, 1.1 equiv) a 0 °C. Después de agitar toda la noche a aproximadamente 25 °C, la solución se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó para proveer (*R*) (1-bencilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (58.0 g, 100%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional: ^1H RMN (CDCl_3) 7.15-7.26 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.16-2.45 (m, 4H), 1.41-1.61(m, 4H), 1.37 (s, 9H)

Paso B: Clorhidrato de (*R*)-1-bencilpiperidin-3-amina

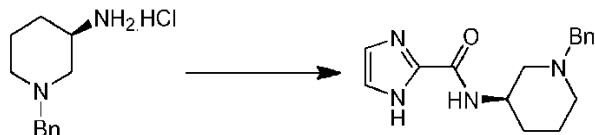


A una solución de (*R*) (1-bencilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (58.0 g, 0.2 mol, 1.0 equiv) en MeOH (200 mL) se le agregó HCl/MeOH (4.0 M, 200 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 2 h. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar clorhidrato de (*R*)-1-bencilpiperidin-3-amina (50 g): ^1H RMN (MeOD) δ 7.64 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 3H), 4.42-4.52 (q, 2H), 3.64-3.66 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.51-3.54 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.01-3.16 (m, 2H),

2.20-2.22 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H)

Paso C: (R)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

5

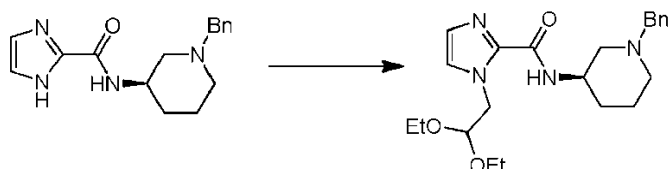


A una solución de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (16.8 g, 0.15 mol) en DMF (500 mL) se le agregó HATU (57 g, 0.15 mol) y la mezcla se agitó durante alrededor de 2 h a temperatura ambiente. Después se agregó (R) (1-bencilpiperidin-3-il) carbamato de tert-butilo (39.45 g, 0.15 mol) a la solución y la mezcla se agitó toda la noche. Se agregaron más ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (5.2 g, 46 mmol) y HATU (17.6 g, 46 mmol, 0.3 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar (R)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-2-carboxamida cruda (50 g): LC/MS (Tabla 1, Método k) TR = 1.15 min; MS m/z: 285 (M+H)⁺.

10

15

Paso D: (R)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1H-imidazol-2-carboxamida



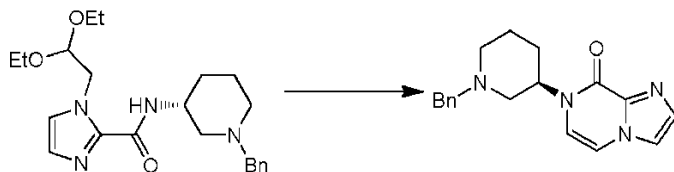
20

Una mezcla de (R)-7-(1-bencilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (73.0 g, 150 mmol, cruda), 2-bromo-1,1-dietoxietano (30 g, 150 mmol), K₂CO₃ (41.4 g, 300 mmol) y KI (1 g) en DMF (500 mL) se calentó a aproximadamente 120 °C durante 3 días. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se evaporó para proveer (R)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1H-imidazol-2-carboxamida (30 g, 75 mmol) como un aceite: LC/MS (Tabla 1, Método k) TR = 1.81 min; MS m/z: 401 (M+H)⁺.

25

Paso E: (R)-7-(1-bencilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona

30

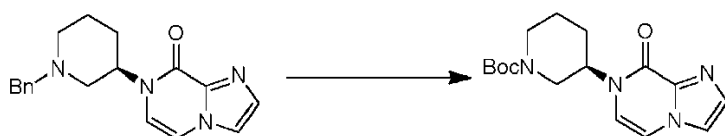


Una mezcla de (R)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1H-imidazol-2-carboxamida (30.0 g, 75 mmol, cruda) en HCl 2 N (200 mL) se calentó a reflujo toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua (50 mL) que se basificó con Na₂CO₃ saturado hasta pH 10. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proveer (R)-7-(1-bencilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (3.0 g, 9.7 mmol): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 7H), 7.01-7.02 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 3.45-3.47 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.78-2.80 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.16-1.69 (m, 3H)

35

40

Paso F: (R)-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

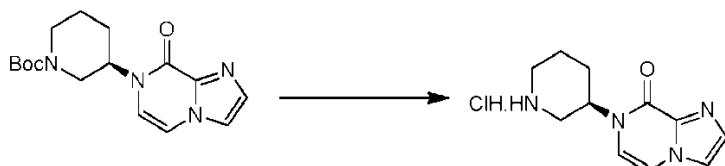


45

A una solución de (R)-7-(1-bencilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (2.13 g, 6.9 mmol) en MeOH (40 mL)

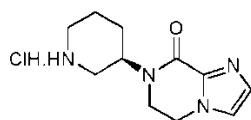
se le agregó (Boc)₂O (3.09 g, 13.8 mmol) y Pd/C (1.5 g). La mezcla se hidrogenó toda la noche bajo un globo de H₂ y después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proveer carboxilato de (*R*)-3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.4 g, 64%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.69-7.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.52-7.54 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12-7.14 (d, J=6Hz, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 4.12-4.15 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

Paso G: Clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona



A una solución de (*R*)-3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.4 g, 4.4 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó HCl/MeOH (4 M, 10 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó para proveer clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (1.35 g, 100%): ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 3H)

Preparación N° 13: Clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Paso A: (*R*)-3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

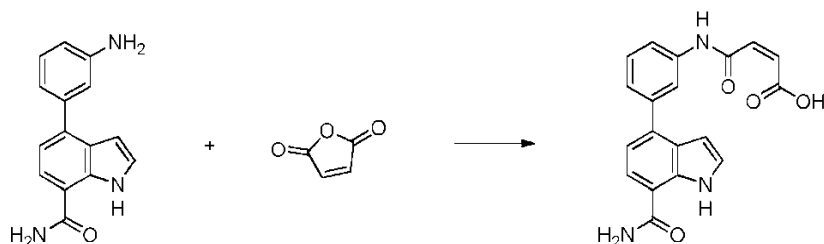


A una solución de (*R*)-7-(1-bencilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (0.77 g, 2.5 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó (Boc)₂O (1.09 g, 5.0 mmol) y Pd(OH)₂ (0.5 g). La mezcla se hidrogenó toda la noche bajo un globo de H₂ y después se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener (*R*)-3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.5 g, 60%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.19-4.20 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.64-3.78 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.68-1.79 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

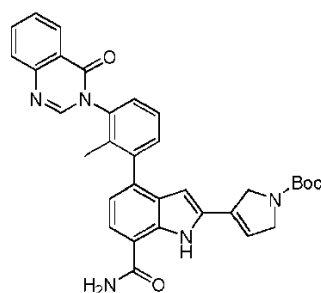
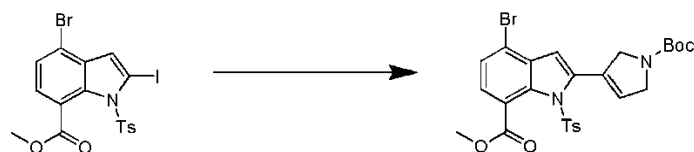
Paso B: Clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



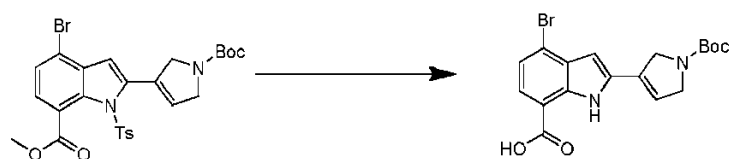
A una solución de (*R*)-3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.5 g, 1.5 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/MeOH (4.0 M, 5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó para proveer clorhidrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (0.45 g, 100%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.75-7.78 (q, J=9.6 Hz, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.56-4.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.99-4.03 (t, J=6Hz, 2H), 3.32-3.45 (m, 3H), 2.96-3.03 (m, 1H), 1.85-2.14 (m, 4H).

Preparación N° 14: Ácido (Z)-4-((3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico

5 A una solución de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.25 g, 0.995 mmol, Preparación N° A.1), se le agregaron furan-2,5-diona (0.117 g, 1.19 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.521 mL, 2.98 mmol) en DMF (10.0 mL). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en alto vacío y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 2, Método y) para proporcionar ácido (Z)-4-((3-(1-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (0.32 g, 92%) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método g) $R_t = 1.37$ min; MS m/z 350 (M+H)⁺.

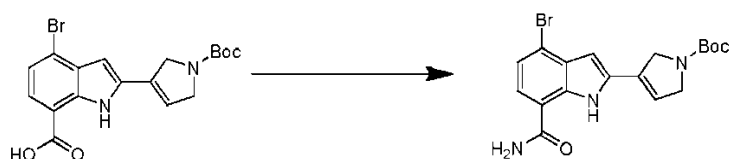
Preparación N° 15. 3-(7-Carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo**Paso A. 4-Bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo**

25 A una mezcla de 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (1 g, 1.9 mmol, Preparación N° 1, paso D) en DME (20 mL)/agua (5 mL) se le agregaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.72 g, 2.4 mmol), Na₂CO₃ (0.6 g, 5.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.2 g, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h en atmósfera de N₂. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con hexanos:EtOAc = 5:1) para dar 4-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-tosil-1H-indol-1-carboxilato de metilo (0.6 g, 56%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.68-7.56 (d, *J*=8.22 Hz, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.45-6.37 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 3H), 1.53 (m, 9H).

Paso B: Ácido 4-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-indol-7-carboxílico

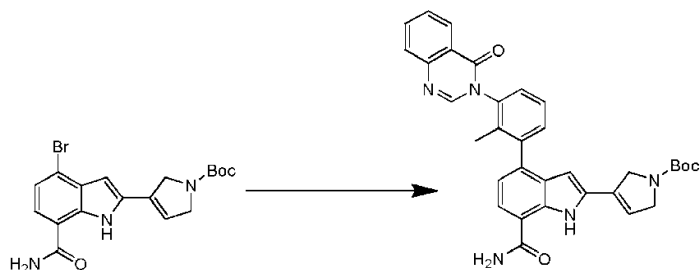
A una solución de 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (2.5 g, 4.34 mmol) en THF (20 mL)/MeOH (5 mL)/agua (5 mL) se le agregó LiOH·H₂O (2.5 g, 59.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La reacción se concentró y el residuo se acidificó por adición de HCl 2 N hasta aproximadamente pH 5 y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar un sólido, que se lavó con EtOAc y MTBE para dar **ácido 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico** (1 g, 56.5%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.84 (m, 1 H), 7.77-7.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.54-6.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.18-6.14 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 4.58-4.51 (d, *J* = 30.4 Hz, 2H), 4.38-4.32 (d, *J* = 22 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

Paso C: 3-(4-Bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



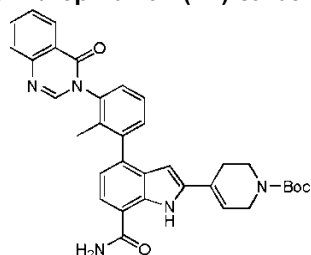
A una solución de ácido 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico (1 g, 2.5 mmol) en DMF (6 mL) se le agregaron PyBOP (2.6 g, 4.9 mmol), HOBt (0.75 g, 4.91 mmol), DIEA (1.7 mL, 9.82 mmol) y NH₄Cl (0.2 g, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de detener con agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método **ad**) para dar **3-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (0.6 g, 54%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.42 (s, 1 H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.19-6.13 (d, *J* = 22.4 Hz, 1H), 4.55-4.51 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 4.37-4.32 (d, *J* = 18 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

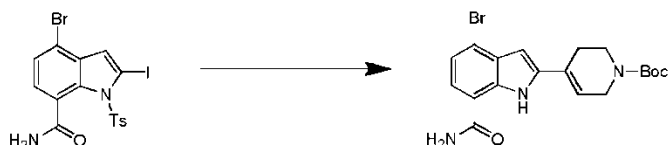
Paso D: 3-(7-Carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



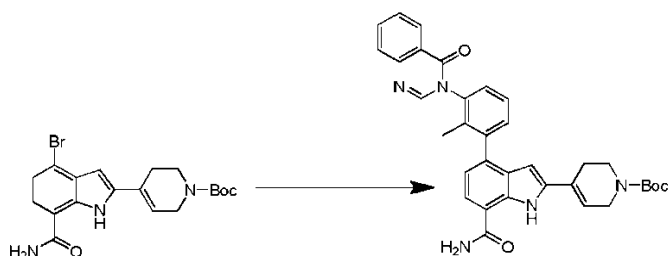
Una solución de 3-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.6 g, 1.48 mmol), 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (1 g, 2.95 mmol, WO 2011159857), K₂CO₃ (0.816 g, 5.91 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.22 g, 0.3 mmol) en THF (20 mL)/MeOH (5 mL)/agua (5 mL) se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h en atmósfera de N₂. El solvente se eliminó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con hexanos:EtOAc = 2:1) para dar **3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (0.6 g, 72%) como un sólido: ¹H RMN (MeOD) δ 10.44 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15-8.10 (s, *J* = 21.6 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 5H), 7.09-6.98 (m, 1H), 6.31-6.11 (m, 4H), 4.49-4.36 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Preparación N° 16. 4-(7-Carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

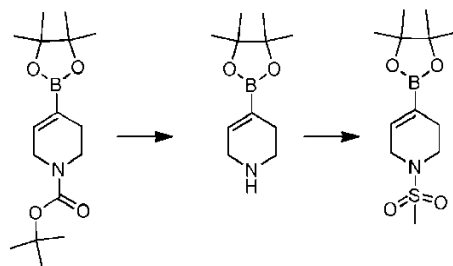


Paso A: 2-(4-Bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo

5 A una solución del compuesto 4-bromo-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (2.4 g, 6.58 mmol, Preparación N° 1) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.0 g, 6.58 mmol) en THF (50 mL), MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se le agregaron Na₂CO₃ (2.1 g, 19.73 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.481 g, 0.658 mmol), la mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para dar 4-(4-bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 72%) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso B: 4-(7-Carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

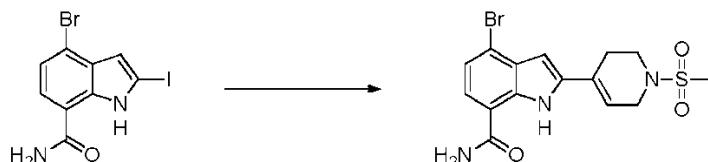
20 A una solución de 4-(4-bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 4.76 mmol) y 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (2.59 g, 7.14 mmol, WO 2011159857) en THF (40 mL), MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se le agregaron Na₂CO₃ (1.513 g, 14.28 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.348 g, 0.476 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C durante alrededor de 4 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL de cada una). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, y se concentró para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para dar 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1.4 g, 51%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃) 10.43 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

35 Preparación N° 17: 1-(Metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

40 Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (4.03 g, 13.03 mmol, Carbocore) en HCl (4 M en dioxano, 19.55 mL, 78 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La solución se concentró a presión reducida, después se disolvió en DCM (20.05 mL) y se le agregó TEA (12.72 mL, 91 mmol). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó gota a gota

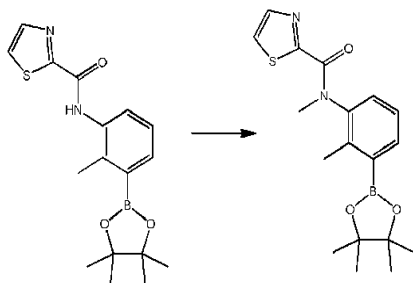
cloruro de metanosulfonilo (1.83 mL, 23.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. A la mezcla se le agregó HCl 1 N (60 mL) y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (60 mL), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de EtOAc y heptanos, se filtró y se secó (1.477 g). El filtrado se concentró y el residuo se trituró con una mezcla de EtOAc y heptanos, se filtró y se secó para obtener un segundo lote (0.940 g). Se combinaron los lotes para obtener 1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2.41 g, 64%). LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.18 min: MS *m/z*: 288 (M+H)⁺.

Preparación N° 18: 4-Bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida



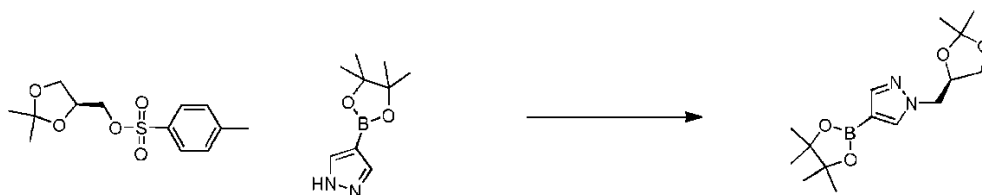
Se purgó con nitrógeno un matraz que contenía 1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0.446 g, 1.55 mmol, Preparación N° 17), 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (0.54 g, 1.48 mmol, Preparación N° 1), carbonato de sodio (0.470 g, 4.44 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0.108 g, 0.148 mmol). Se le agregó una mezcla de THF (15.0 mL), MeOH (2.10 mL) y agua (2.10 mL). La mezcla se agitó durante alrededor de 2 h a aproximadamente 70 °C. La mezcla se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM, se filtró, se lavó con DCM y EtOAc para proveer un sólido (0.315 g). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40-100% EtOAc/heptano). El residuo resultante se trituró con DCM, se filtró y se secó para proveer un sólido (0.125 g). Los sólidos se combinaron para obtener 4-bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.44 g, 75%). LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.92 min: MS *m/z*: 400 (M+H)⁺.

Preparación N° 19: N-metil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida



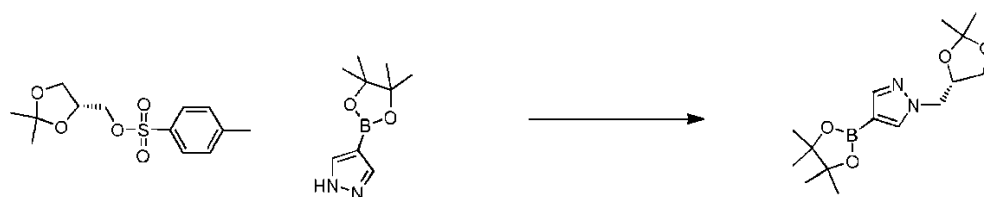
A N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (502 mg, 1.46 mmol, Preparación N° 4) en THF (10 mL) se le agregó hidruro de sodio (70.0 mg, 1.75 mmol) a aproximadamente 0 °C y se agitó durante alrededor de 25 min. A la mezcla se le agregó yodometano (0.363 mL, 5.83 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. A la mezcla se le agregó agua, se extrajo dos veces con DCM y se separaron las capas. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó usando cromatografía de fase normal para proporcionar N-metil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (0.406 g, 59%). LC/MS (Tabla 1, Método f) R_t = 1.97 min: MS *m/z*: 359 (M+H)⁺.

Preparación N° 20. (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



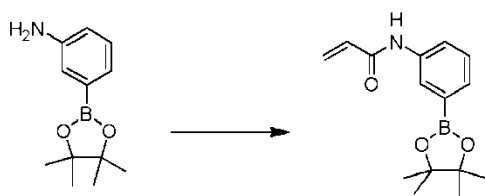
A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1 g, 5.15 mmol) en DMF (25.8 mL) se le agregó hidruro de sodio (0.206 g, 5.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min bajo nitrógeno. Se agregó p-toluenosulfonato de (*S*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (1.62 g, 5.67 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 90 °C toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-75%) para proporcionar (*R*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0.66 g, 42%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.41 min; MS m/z: 309 (M+H)⁺.

Preparación N° 21. (*S*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



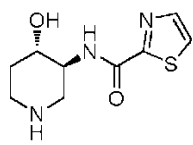
A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1.0 g, 5.2 mmol) en DMF (25.8 mL) se le agregó hidruro de sodio (0.206 g, 5.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min bajo nitrógeno. Se agregó metilbencenosulfonato de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (1.62 g, 5.67 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 90 °C toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-75%) para proporcionar (*S*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0.83 g, 52%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.35 min; MS m/z: 251 (M-(CH₃)₂CHO+H)⁺.

Preparación N° 22: *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida

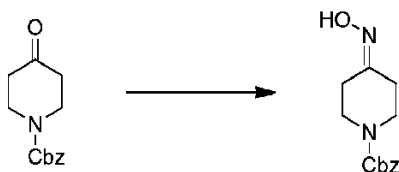


A un vial se le agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.30 g, 1.37 mmol) en DCM (10 mL) y DIEA (0.72 mL, 4.11 mmol). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó cloruro de acrililoilo (0.122 mL, 1.51 mmol) mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante alrededor de 20 min mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con más DCM (10 mL) se lavó con agua (2 x 10 mL), se filtró a través de un separador de fases Biotage y se concentró bajo una corriente caliente de nitrógeno para proporcionar *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (0.375 g, 100%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.70 min; MS m/z: 274 (M+H)⁺.

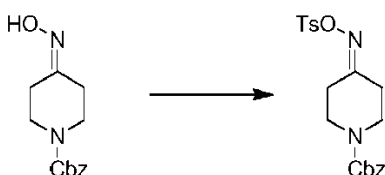
Preparación N° 23: *N*-(*trans*-4-hidroxi-piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



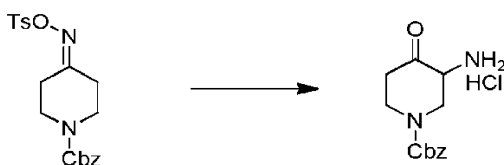
mezcla de isómeros *trans*

Paso A. 4-(Hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de bencilo

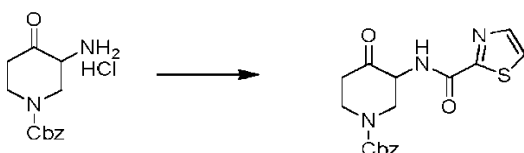
5 Una mezcla de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 42.9 mmol), $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (5.9 g, 86 mmol) y K_2CO_3 (11.8 g, 86 mmol) en EtOH (45 mL) se calentó a aproximadamente 50°C durante alrededor de 0.5 h. Después el solvente se eliminó a presión reducida. Se agregaron agua y EtOAc al residuo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×75 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 94%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 2.36 (a, 2H), 2.63 (a, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 7.36-7.35 (m, 5H), 9.05 (a, 1H).

Paso B. 4-((Tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de bencilo

15 A una solución de 4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (12.2 g, 49.1 mmol) en piridina (75 mL) se le agregó lentamente TsCl (12.2 g, 64 mmol) a aproximadamente 0°C . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante alrededor de 0.5 h y se agitó a temperatura ambiente por otras 2 h. Después el solvente se eliminó a presión reducida. Se agregaron agua y EtOAc al residuo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×125 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 15:1) para proporcionar 4-((tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 25.3%): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 2.37 (a, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.63 (a, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.35-7.32 (m, 7H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

Paso C. Clorhidrato de 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo

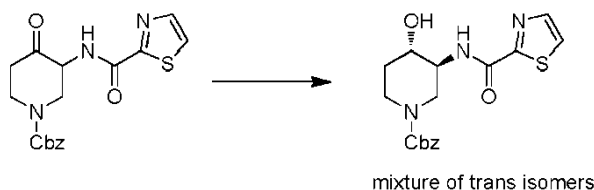
30 Se agregó Na (28.6 mg, 1.243 mmol) a EtOH (6.5 mL) y la mezcla se agitó hasta que el Na se disolvió completamente. Se agregó MgSO_4 (0.98 g) a la solución, después se agregó 4-((tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.5 g, 1.242 mmol) a la solución a aproximadamente 0°C . Después la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 30°C durante alrededor de 2 h, la mezcla se filtró y se agregó HCl 1 N (6.5 mL) a la filtración. La filtración se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h y se concentró. El residuo se mezcló con EtOH (3 mL) y se filtró. La filtración se concentró para dar clorhidrato de 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo crudo (200 mg, 0.702 mmol): $^1\text{H RMN}$ (MeOD) $\delta = 7.33$ (m, 5 H), 5.12 (s a, 2H), 3.75-3.95 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H).

Paso D. 4-Oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo

45

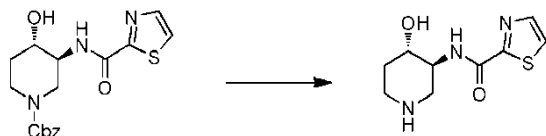
Una solución de ácido tiazol-2-carboxílico (189 mg, 14.6 mmol) y HATU (723 mg, 1.9 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, después se agregaron DIEA (945 mg, 7.31 mmol) y clorhidrato de 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1.76 mmol) a la mezcla. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3 × 45 mL). La capa orgánica combinada se lavó varias veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método ai) para proporcionar 4-oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (82 mg, 12%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.68-2.62 (a, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 3.16 (a, 1H), 4.7-5.9 (a, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 5H), 7.60 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 8.08 (s, 1H).

Paso E. *trans*-4-Hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo



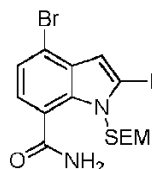
A una solución de 4-oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (6.9 g, 19.2 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó NaBH₄ (0.726 g, 0.019 mmol) en lotes y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 0.5 h. Después se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (3 × 60 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar *trans*-4-hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (3 g, 43%). ¹H RMN (MeOD) δ 1.56-1.51 (m, 1H), 2.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.34-7.31 (m, 5H), 7.85 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 3.2 Hz, 1H).

Paso F. *N*-(*trans*-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

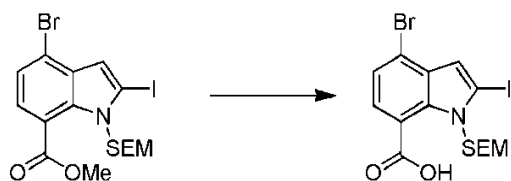


A una solución en agitación de *trans*-4-hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.7 g, 1.937 mmol) en MeCN (15 mL) se le agregó lentamente TMSI (1.55 g, 775 mmol) a aproximadamente 0 °C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se vertió agua la mezcla y se eliminó el MeCN a presión reducida. Se agregó HCl 1 N al residuo y la mezcla se extrajo con MTBE (3 × 30 mL). Después la fase acuosa se basificó con NaOH (3 N) hasta aproximadamente pH = 12 y se extrajo con DCM (6 × 45 mL). A fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por TLC prep (MeOH/DCM 1:1) para proporcionar *N*-(*trans*-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (50 mg, 11%): ¹H RMN (MeOD) δ 1.86-1.77 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 3.29-3.09 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 4.84-3.90 (m, 2H), 7.88 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 7.97 (q, J = 3.2 Hz, 1H).

Preparación N° 24: 4-Bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida

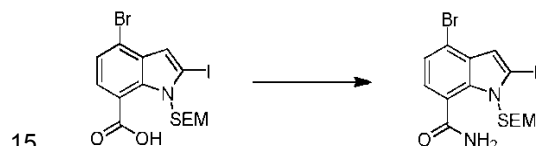


Paso A. Ácido 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7- carboxílico



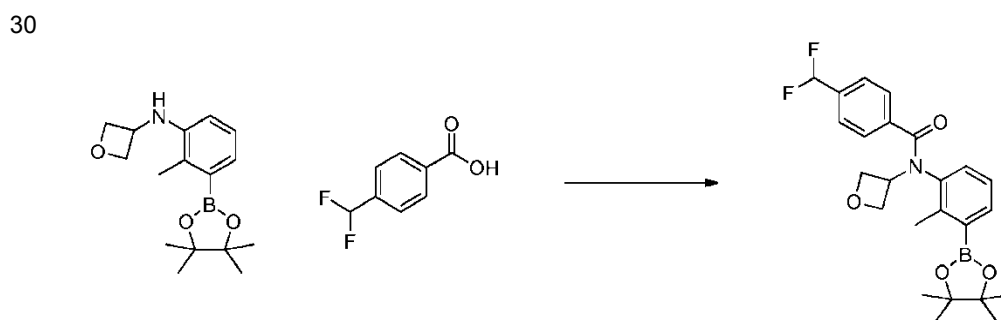
5 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (10 g, 19.6 mmol, Preparación N° 10, paso B) en MeOH (150 mL), THF (300 mL) y agua (150 mL) se le agregó hidróxido de litio hidratado (12 g, 286 mmol). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 3 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente y el residuo se disolvió en agua. La mezcla acuosa se acidificó por adición de HCl acuoso (1 N) hasta aproximadamente pH 6. El precipitado se filtró y el sólido se secó para dar *ácido 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-1-carboxílico* (9.1 g, 94%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 13.44 (a, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.35-3.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.87-0.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso B. 4-Bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida

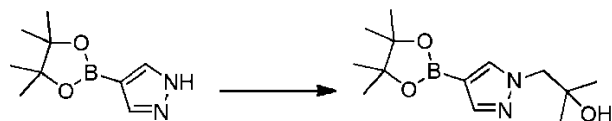


15 Una solución de ácido 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxílico (8 g, 16 mmol), EDCI (4.6 g, 24 mmol) y HOBt (3.7 g, 24 mmol) en THF (240 mL) y DCM (280 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se hizo burbujear después con NH₃ gaseoso durante 15 min y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después la mezcla se concentró y se particionó entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró para dar un residuo que se suspendió en éter de petróleo y el sólido se recogió por filtración para proporcionar *4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-1-carboxamida* (7.2 g, 90%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.36-7.33 (m, 1H), 7.26-7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.08 (a, 1H), 5.82 (a, 1H) 5.82 (s, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

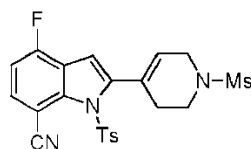
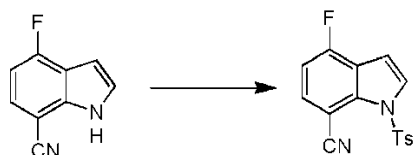
Preparación N° 25: 4-(Difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)benzamida



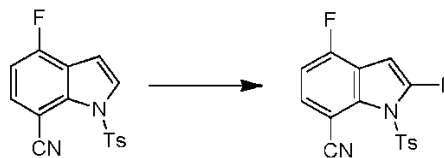
35 Una solución de ácido 4-(difluorometil)benzoico (0.089 g, 0.519 mmol, Oakwood) en DCM (3.46 mL) bajo nitrógeno se trató con dicloruro sulfuroso (0.075 mL, 1.037 mmol) y 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a aproximadamente 35 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con heptano y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (3.46 mL) y se le agregó *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-amina (0.100 g, 0.346 mmol, preparar utilizando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y 3-oxetanona [(Molbridge]) y TEA (0.193 mL, 1.383 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h después se diluyó con DCM (10 mL) y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 30 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar un aceite amarillo que solidificó en reposo para proveer *4-(difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)benzamida* (0.092 g, 60%). LCMS (Tabla 1, Método a) TR = 2.51 min: MS *m/z*: 444 (M+H)⁺.

Preparación N° 26: 2-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

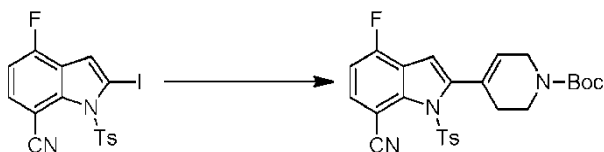
5 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.0 g, 10.31 mmol) en 2,2-dimetiloxirano (11.96 mL, 134 mmol) en un vial para microondas de 30 mL se le agregó carbonato de cesio (0.521 g, 1.60 mmol). La mezcla se calentó en un horno de microondas a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se enfrió y se filtró. La solución resultante se evaporó hasta sequedad para dar 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol como un sólido blanco. (2.7 g, 99%); (Tabla 1, Método g) TR = 1.34 min; MS *m/z*: 267 (M+H)⁺

Preparación N° 27: 4-Fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo**Paso A. 4-Fluoro-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo**

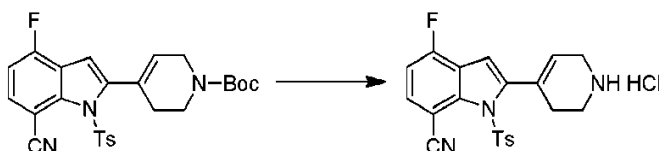
20 A una solución de 4-fluoro-1H-indol-7-carbonitrilo (5.3 g, 33.1 mmol, Sinova) en DMF (92 mL) se le agregó NaH (2.0 g, 49.6 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂ y se agitó durante alrededor de 30 min. Después se agregó TsCl (9.46 g, 49.6 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proveer el producto crudo que se lavó con MTBE para proporcionar 4-fluoro-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (7 g, 67.3%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H), 6.86 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Paso B. 4-Fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

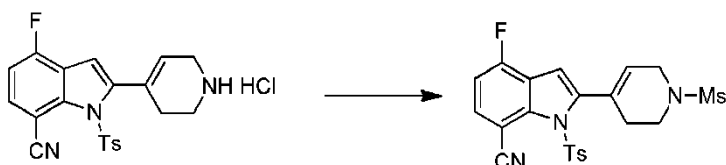
35 LDA recién preparada (67 mL, 38.2 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 4-fluoro-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (10 g, 31.8 mmol) en THF (50 mL) a aproximadamente -78 °C. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó por otros 45 min. Después se agregó a la mezcla, gota a gota, una solución de I₂ (9.69 g, 38.2 mmol) en THF (50 mL) a aproximadamente -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante alrededor de 1 h más. La solución se vertió en Na₂S₂O₃ acuoso saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proveer el producto crudo que se lavó con EtOAc para dar 4-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (8.5 g, 61%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 7.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Paso C. 4-(7-Ciano-4-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

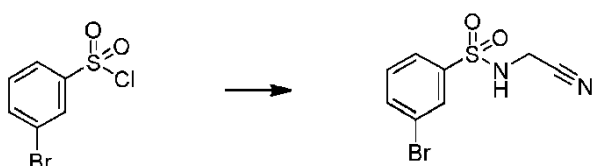
5 A una solución de 4-fluoro-2-yodo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (2.92 g, 6.63 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.05 g, 6.63 mmol) en una mezcla de THF (20 mL), MeOH (4 mL) y agua (4 mL) se le agregaron Na₂CO₃ (2.108 g, 19.89 mmol) y PdCl₂(dppf) DCM (0.541 g, 0.663 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3 h. Después la reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 10:1) para dar 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.5 g, 76%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.25 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.68 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H).

Paso D. Clorhidrato de 4-fluoro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

20 A una solución de 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.7 g, 5.45 mmol) en EtOAc (30 mL) se le agregó gota a gota HCl/EtOAc (30 mL) a aproximadamente 0 °C, después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc para dar clorhidrato de 4-fluoro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (1.96 g, 83%): ¹H RMN (MeOD) δ 2.35 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H).

Paso E. 4-Fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

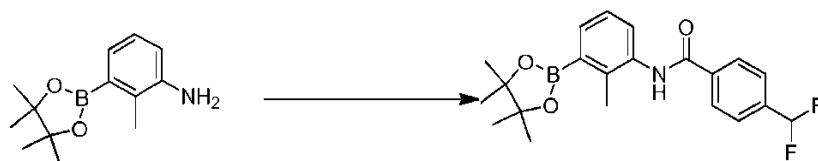
30 A una solución de 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1.96 g, 4.54 mmol) y TEA (1.84 g, 18.2 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó MsCl (0.623 g, 5.44 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. Después se agregó agua a la mezcla y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (1.35 g, 63%) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método f) R_t = 2.15 min; MS m/z: 474 (M+H)⁺.

Preparación N° 28: 3-Bromo-N-(cianometil)bencenosulfonamida

45

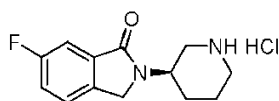
A una solución enfriada (0 °C) de clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (0.50 g, 5.40 mmol) en piridina (27.0 mL) se le agregó lentamente cloruro de 3-bromobenceno-1-sulfonilo (0.779 mL, 5.40 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato de sodio saturado y solución saturada de cloruro de sodio, y se filtró a través de un separador de fases Biotage después de cada paso de lavado. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida proveyendo el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/heptano (0-40%) para proporcionar 3-bromo-N-(cianometil)benzenosulfonamida (0.61 g, 41%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.73 (a, 1H), 7.98 (t, J = 1.79, 1H), 7.91 (d, J = 8.02, 1H), 7.84 (d, J = 8.02, 1H), 7.60 (t, J = 7.92, 1H), 4.18 (s, 2H).

Preparación N° 29: 4-Ciclopropil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida

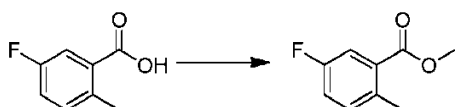


A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.350 g, 1.501 mmol) y HATU (0.856 g, 2.252 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TEA (0.628 mL, 4.50 mmol) y ácido 4-(difluorometil)benzoico (0.336 g, 1.952 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30-50% de EtOAc en hexano para dar 4-ciclopropil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (0.52, 89%); LC/MS (Tabla 1, Método c) R_t = 2.10 min.; MS m/z: 388 (M+H)⁺

Preparación N° 30: Clorhidrato de (R)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

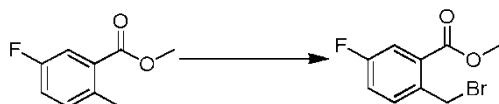


Paso A: 5-Fluoro-2-metilbenzoato de metilo

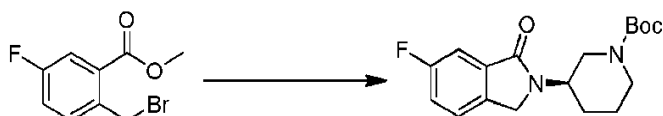


A una solución de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g, 0.13 mol) en MeOH anhidro (200 mL) se le agregó gota a gota SOCl₂ (38.9 g, 0.33 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó hasta sequedad para dar 5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (24 g, 99%) como un aceite. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.62-7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.21-7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3 H), 2.55 (s, 3H).

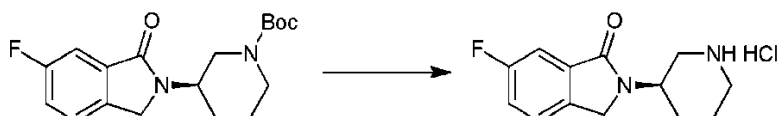
Paso B: 2-(Bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo



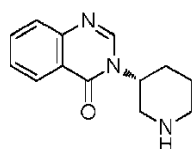
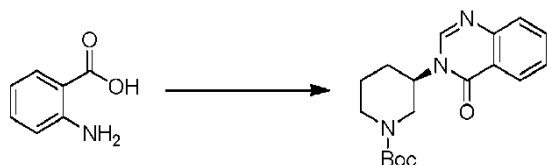
A una solución de 5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (24 g, 0.14 mol) en CCl₄ (250 mL) se le agregaron NBS (28 g, 0.16 mol) y BPO (1.7 g, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 18 h. La mezcla de reacción caliente se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (35 g, crudo), que se usó directamente en el paso de reacción siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.48-7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Paso C: (R)-3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

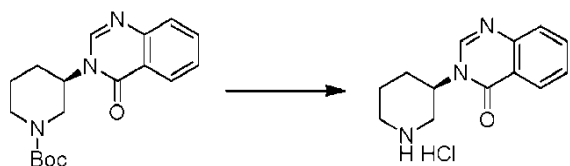
5 A una solución de 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (35 g) en MeCN (400 mL) se le agregaron K_2CO_3 (39 g, 0.29 mol) y éster *tert*-butilico del ácido 3-(*R*)-amino-piperidina-1-carboxílico (20 g, 0.10 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 3 h y después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo que se disolvió en EtOAc (300 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2×100 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 15:1) para dar (*R*)-3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 25%) como un sólido: 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.46-7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Paso D: Clorhidrato de (R)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

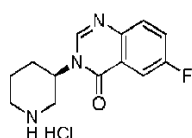
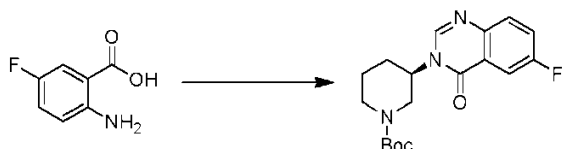
20 A una solución de (*R*)-3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 0.036 mol) en DCM (100 mL) se le agregó HCl 1 M en MeOH (150 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*R*)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona B (9.0 g, 100%) como un sólido. LCMS (ESI+): m/z 235 (M+H) $^+$, TR: 1.90 min.; 1H RMN (D_2O): δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.39-4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.12-3.06 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

Preparación N° 31: (R)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona**Paso A: (R)-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

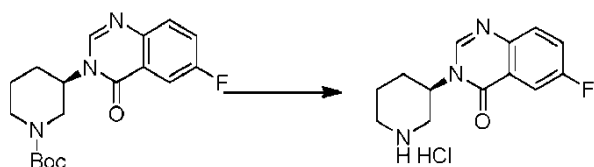
35 A una solución de ácido 2-aminobenzoico (7.5 g, 54.7 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido 3-(*R*)-amino-piperidina-1-carboxílico (10.9 g, 54.7 mmol) en THF (20 mL) se le agregó ortoformiato de trietilo (8.1 g, 54.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 110 °C en un tubo sellado toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 10:1) para dar (*R*)-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (7.5 g, 42%) como un sólido amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.34-8.32 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.75 (a, 1H), 4.23-4.11 (a, 2H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.87 (a, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.91-1.87 (a, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Paso B: (R)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

5 La solución de reacción de (R)-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12.5 g, 36 mmol) en HCl/MeOH 1 M (150 mL) se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 2.5 h. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con EtOAc y se secó para dar (R)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 98%) como un sólido blanco. LCMS (ESI+): m/z 248 (M+H)⁺, TR: 1.90 min.¹H RMN (D₂O): δ 8.55-8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80-7.77 (dd, J = 3.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.46-3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.37-3.31 (t, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H).

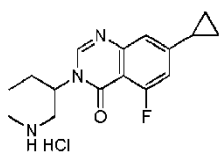
Preparación N° 32: Clorhidrato de (R)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona**Paso A: (R)-3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo**

20 La solución de reacción de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (7.5 g, 48.4 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 3-(R)-amino-piperidina-1-carboxílico (9.68 g, 48.4 mmol) y ortoformiato de trietilo (7.2 g, 48.4 mmol) en THF (20 mL) se calentó hasta aproximadamente 110 °C en un tubo sellado toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 10:1) para dar (R)-3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6.25 g, 37%) como un sólido. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.74 (a, 1H), 4.24-4.12 (a, 2H), 3.24-3.19 (t, 1H), 2.89 (a, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Paso B: Clorhidrato de (R)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

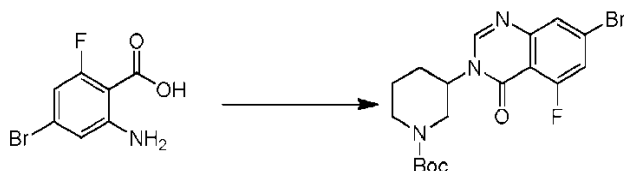
35 Una solución de (R)-3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12.5 g, 36 mmol) en HCl/MeOH 1 M (150 mL) se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 2.5 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc y se secó para dar clorhidrato de (R)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 98%) como un sólido. LC/MS (ESI+): m/z 248 (M+H)⁺, TR: 1.90 min.¹H RMN (D₂O): δ 8.55-8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80-7.77 (dd, J = 3.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.46-3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.37-3.31 (t, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H).

Preparación N° 33: Clorhidrato de 7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



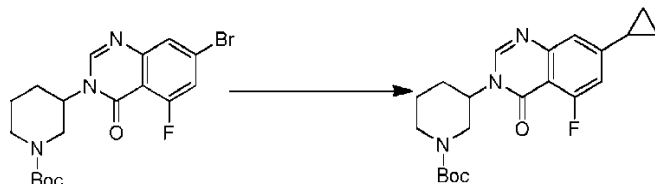
Paso A: 3-(7-Bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



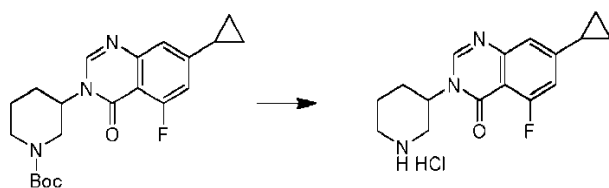
A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoico (7 g, 0.03 mol) preparada de acuerdo con WO 2011075699) y éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico (6.6 g, 0.033 mol) en THF (50 mL) se le agregó ortoformiato de trietilo (6.6 g, 0.044 mol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 110 °C en un tubo sellado toda la noche. Después de enfriar hasta aproximadamente temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 50:1) para dar 3-(7-bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6.4 g, 50%) como un sólido. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.1 (s, 1H), 7.54-7.52 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.32 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.7 (a, 1H), 4.2-4.16 (a, 1H), 4.07-4.03 (a, 1H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.92-2.89 (a, 1H), 2.11-2.09 (a, 1H), 1.98-1.96 (a, 1H), 1.89-1.85 (a, 1H), 1.74-1.64 (a, 1H), 1.45 (s, 9H).

Paso B: 3-(7-Ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de 3-(7-bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 0.047 mol), Pd(OAc)₂ (0.526 g, 0.002 mol), triciclohexilfosfina (1.31 g, 0.005 mol), K₃PO₄ anhidro (50 g, 0.236 mol) y agua (40 mL) en tolueno (200 mL) se le agregó ácido ciclopropilborónico (6.06 g, 0.07 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 50:1) para dar 3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 83%) como un sólido. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.07-7.04 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71-6.67 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (a, 1H), 4.16 (a, 1H), 4.06-4.02 (a, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.82-2.76 (a, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.20-1.06 (m, 2H), 0.712-0.608 (m, 2H).

Paso C: Clorhidrato de 7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

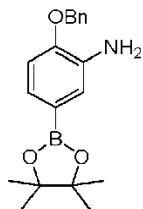


Una solución de 3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 0.039 mmol) en HCl/MeOH 1 M (150 mL) se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 2.5 h. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con EtOAc y se secó para dar clorhidrato de 7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-

il)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 91%) como un sólido. LCMS (ESI+): m/z 288 (M+H)⁺, TR: 2.916 min. ¹H RMN (D₂O): δ 8.56 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.85-6.82 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.41-3.38 (d, 1H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.96-2.89 (t, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 0.96-0.94 (a, 2H), 0.61 (a, 2H).

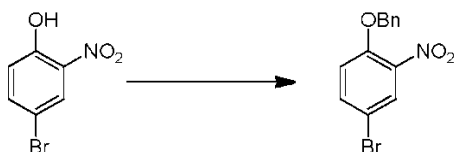
5

Preparación N° 34: 2-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



10

Paso A: 1-(Benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenceno

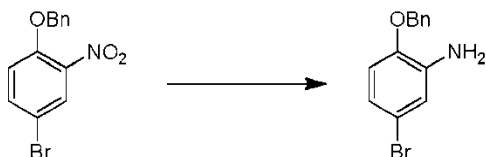


15

A una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (5 g, 22.9 mmol) en acetona (100 mL) se le agregó (bromometil)benceno (4.7 g, 27.5 mmol) y K₂CO₃ (6.3 g, 45.9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con TBME para dar 1-(benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenceno (6.3 g, 89%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H).

20

Paso B: 2-(Benciloxi)-5-bromoanilina



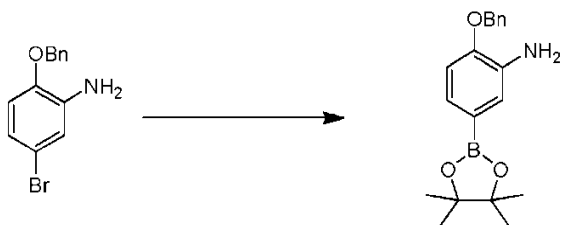
25

A una solución de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenceno (2 g, 6.5 mmol) en EtOH (80 mL) y agua (20 mL) se le agregó hierro (1.8 g, 32.5 mmol) y NH₄Cl (1.7 g, 32.5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar 2-(benciloxi)-5-bromoanilina (1.6 g, 89%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.51 - 7.30 (m, 5H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (a, 2H)

30

Paso C: 2-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

35



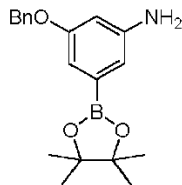
40

A una solución de 2-(benciloxi)-5-bromoanilina (2.0 g, 7.19 mmol) en DMSO (30 mL) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.2 g, 8.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.53 g, 0.72 mmol) y acetato de potasio (2.1 g, 21.6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C toda la noche bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por columna para dar 2-(benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.5 g, 64%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.55 - 7.29 (m, 5H),

7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (a, 2H), 1.32 (s, 12H).

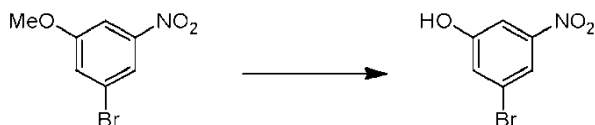
Preparación N° 35: 3-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

5



Paso A: 3-Bromo-5-nitrofenol

10

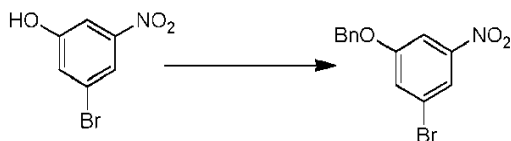


15

A una solución de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzono (19 g, 82 mmol) en DCM (800 mL) se le agregó gota a gota BBr_3 (27.9 mL, 295 mmol) en DCM (120 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche. Después de enfriar en agua helada, la mezcla se diluyó por adición de agua. Después la mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 3-bromo-5-nitrofenol (8 g, 44%) como un sólido: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.27 (s, 1H).

20

Paso B: 1-(Benciloxi)-3-bromo-5-nitrobenzono

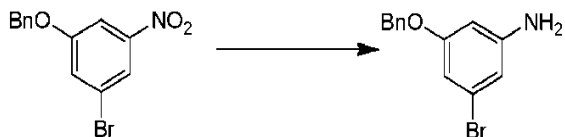


25

A una solución de 3-bromo-5-nitrofenol en acetona (50 mL) se le agregó (bromometil)benzono (2.4 g, 13.8 mmol) y K_2CO_3 (3.2 g, 22.9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con TBME para dar 1-(benciloxi)-3-bromo-5-nitrobenzono (1.3 g, 37%) como un sólido: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.64-7.40 (m, 6H), 5.15 (s, 2H).

30

Paso C: 3-(Benciloxi)-5-bromoanilina

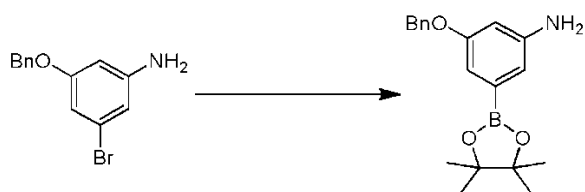


35

40

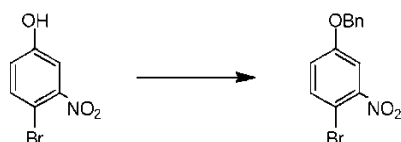
A una solución de 1-(benciloxi)-3-bromo-5-nitrobenzono (1.3 g, 4.2 mmol) en EtOH (30 mL) y agua (7.5 mL) se le agregó hierro (1.2 g, 21.1 mmol) y NH_4Cl (1.1 g, 21.1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 3-(benciloxi)-5-bromoanilina (1 g, 85%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.33-7.31 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.63 (a, 2H).

Paso D: 3-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



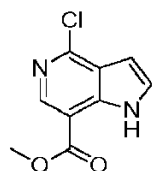
5 A una solución de 3-(benciloxi)-5-bromoanilina (1 g, 3.6 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.1 g, 4.3 mmol), en DMSO (1 mL) se le agregaron Pd(dppf)Cl₂ (0.26 g, 0.36 mmol) y acetato de potasio (1.1 g, 10.8 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 80 °C toda la noche bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 3-(benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 86%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.64 (a, 2H), 1.34 (s, 12H).

Preparación N° 36: 4-(Benciloxi)-1-bromo-2-nitrobenzenceno

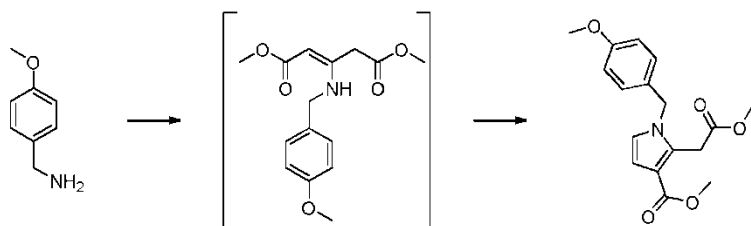


15 A una solución de 4-bromo-3-nitrofenol (2 g, 9.17 mmol, Preparación N° S.1) en acetona (50 mL) se le agregó BnBr (1.9 g, 11.0 mmol) y K₂CO₃ (2.5 g, 18.4 mmol). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con TBME para dar 4-(benciloxi)-1-bromo-2-nitrobenzenceno (2.6 g, 92%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

Preparación N° 37: 4-(Benciloxi)-1-bromo-2-nitrobenzenceno



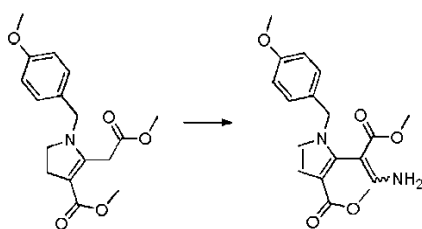
25 **Paso A: 2-(2-Metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo**



30 Se cargó un matraz con 3-oxopentano-diato de dimetilo (77.0 g, 442 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (60.1 mL, 460 mmol) y NaOAc anhidro (72.5 g, 884 mmol) en dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 30 min, después se calentó hasta aproximadamente 50 °C y se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó dioxano (250 mL). Se agregó 2-cloroacetaldehído (51.9 mL, 442 mmol) a través de un embudo de goteo. Después de alrededor de 7 h se agregó más 2-cloroacetaldehído (17.4 g, 221 mmol) y se agitó durante alrededor de 16 h. Se agregó más 2-cloroacetaldehído (17.4 g, 221 mmol) y se agitó durante alrededor de 5 h, se agregó más 2-cloroacetaldehído (25.9 mL, 221 mmol), la porción final de 2-cloroacetaldehído (25.9 mL, 221 mmol) se agregó después de alrededor de 2 h y se dejó en agitación durante alrededor de 72 h. Se agregó NaOAc (36.3 g, 442 mmol) y la solución se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se le agregó agua helada (aproximadamente 500 mL). La mezcla se extrajo con DCM (850 mL). La capa orgánica se lavó con

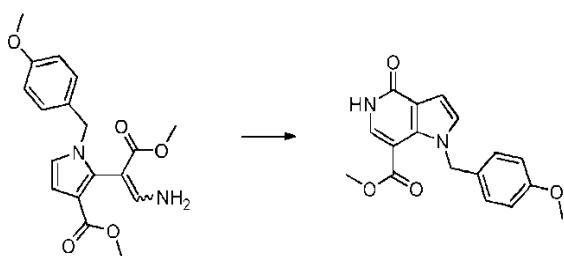
agua (4 × 700 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (usando heptano para 3 volúmenes de columna, 0-25% de EtOAc/heptano en 4 volúmenes de columna, 20-35% en 4 volúmenes de columna). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron y se agregó el mínimo de Et₂O para precipitar un primer lote del producto que se recogió por filtración. El filtrado se combinó con las fracciones impuras, se concentró al vacío y se recristalizó de isopropanol para dar un sólido que se recogió por filtración y se combinó con el primer lote del producto. El material se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h para dar 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (28.5 g, 20%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.20 min; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

Paso B: 2-(1-Amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



Se cargó un matraz con NaH (23.3 g, 582 mmol) y THF (500 mL). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó en porciones 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (28 g, 88 mmol). La temperatura interna midió por debajo de 10 °C durante la adición. La suspensión se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h. Se le agregó formiato de metilo (7.62 mL, 124 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Se agregó más formiato de metilo (1.09 mL, 17.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 a 5 h, punto en el cual se consumió todo el material de partida. La reacción se enfrió en hielo y se detuvo por adición de MeOH (5 mL), y se le agregó agua con cuidado hasta que paró la efervescencia. Después la mezcla se acidificó hasta un pH de aproximadamente 1 con HCl 6 N, mientras se mantenía el matraz en un baño de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Después las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se filtraron. El solvente se evaporó para producir un aceite que constaba de dos capas. La capa superior más delgada era transparente, se separó mediante una pipeta y se desechó. La capa inferior restante era el producto intermedio crudo 2-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo. Se cargó un matraz con este 2-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo crudo (30 g, 87 mmol) y MeOH (300 mL). Se agregó a acetato de amonio (33.5 g, 434 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 4 h y se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (200 mL) y EtOAc (200 mL). Parte del producto precipitó y se recogió por filtración. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 × 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en Et₂O (200 mL), se agitó durante alrededor de 10 min y se filtró para recoger el producto. Este lote se combinó con el precipitado anterior y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 4 h para dar 2-(1-amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (25.7 g, 82%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.88 min; MS m/z: 345 (M+H)⁺.

Paso C: 1-(4-Metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo

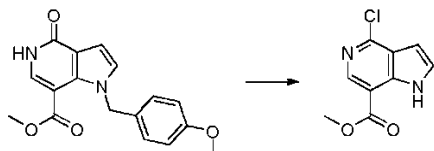


Se cargó un matraz con 2-(1-amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (24.6 g, 71.4 mmol) y *t*-BuONa (6.87 g, 71.4 mmol) en DMA (100 mL). La solución se calentó a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 10 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después la solución se vertió sobre agua helada (250 mL) y se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante alrededor de 45 min. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua, después se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h para producir *1-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* (18.9 g, 85%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.76 min; MS *m/z*: 313 (M+H)⁺.

5

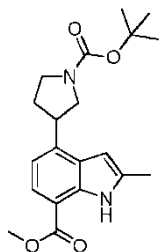
Paso D: 4-Cloro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo



Una mezcla de *1-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* (24 g, 76 mmol) en fosforodichloridato de fenilo (30.8 mL, 206 mmol) se calentó a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 30 min. El análisis por LCMS mostró conversión completa a mezcla de éster y ácido. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó lentamente NaOH acuoso al 50% hasta un pH de aproximadamente 7. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en Et₂O (100 mL), se agitó a aproximadamente 30 °C durante alrededor de 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para dar *4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* crudo (22.5 g, 75%) como un aceite negro. Una mezcla de este *4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* crudo (21.76 g, 65.8 mmol) y anhídrido trifílico (7.50 mL, 44.4 mmol) en TFA (50 mL) se agitó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó a solución helada de NaHCO₃. Se le agregó lentamente NaOH acuoso hasta ajustar el pH a aproximadamente 9. El sólido se filtró y se sometió a ultrasonido en Et₂O. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar *4-cloro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* (9.4 g, 68%): LCMS (Tabla 1, Método **a**) TR = 1.83 min; MS *m/z*: 211 (M+H)⁺.

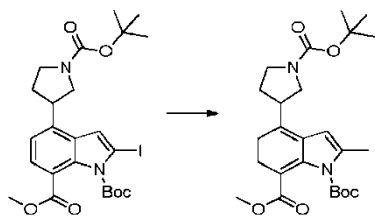
25

Preparación N° 38: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-7-carboxilato de metilo



30

Paso A: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1,7- dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo



35

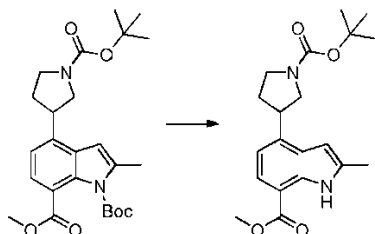
A una solución de *4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-yodo-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo* (2.0 g, 3.5 mmol, Preparación N° Y.1) en THF (35 mL) se le agregó Zn(Me)₂ (1 M en hexano, 21.04 mL, 21.04 mmol). La mezcla se desgasificó usando nitrógeno, se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (0.257 g, 0.351 mmol) en una porción y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 19 h. La reacción se calentó hasta aproximadamente 45 °C y se agitó durante alrededor de 22 h. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y se diluyó con EtOAc (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar *4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo* (1.45 g, 79%):

45

LCMS (Tabla 1, Método **ba**) TR = 3.02 min; MS *m/z*: 476 (M+H)⁺.

Paso B: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo

5

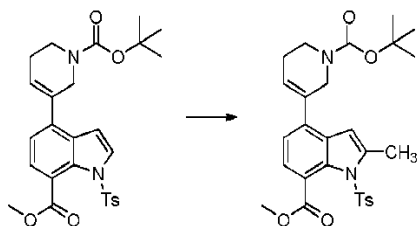


10

Se agregó una solución de 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo (1.40 g, 3.05 mmol) en MeOH (7 mL) a un vial de reacción para microondas y la solución se calentó hasta aproximadamente 120 °C durante alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 g, 86%): LCMS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.58 min; MS *m/z*: 359 (M+NH₄)⁺.

15

Preparación N° 39: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



20

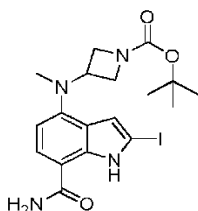
25

30

Se cargó un matraz con 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (2.00 g, 3.92 mmol, preparado usando A a partir de la preparación N° 1, paso B con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en THF (39.2 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente -71 °C. Se le agregó gota a gota LDA (solución 1 M en hexanos/THF, 5.88 mL, 5.88 mmol) en el transcurso de 5 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65 °C. La solución se agitó a aproximadamente -72 °C durante alrededor de 45 min. Se le agregó CH₃I (0.367 mL, 5.88 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente -70 °C por otras 2.5 horas, y después se detuvo con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL) y DCM (1 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (25-75% de EtOAc/heptano) para proporcionar 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.67 g, 57%, 70% de pureza): LCMS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.88 min; MS *m/z*: 542 (M+NH₄)⁺.

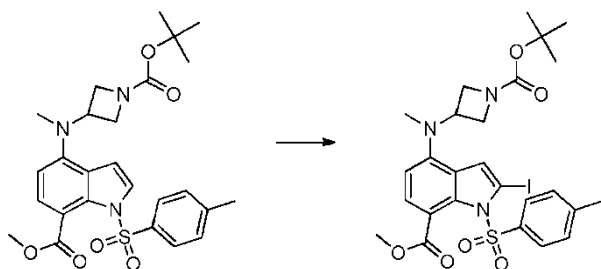
35

Preparación N° 40: 3-((7-Carbamoil-2-yodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



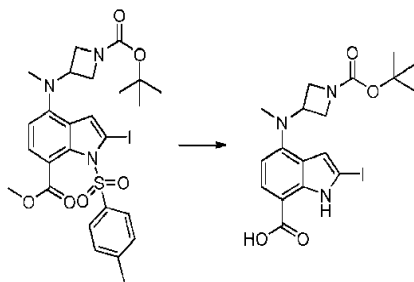
40

Paso A: 4-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidina-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



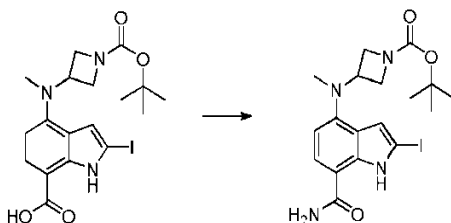
5 A una solución de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (4.00 g, 7.79 mmol, preparada usando **T** a partir de la Preparación N° 1, paso C con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y **J** con CH₃I) en THF (60 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó lentamente LDA (solución 2 M en THF, 5.84 mL, 11.7 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h, se le agregó lentamente una solución de I₂ (2.97 g, 11.7 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 4 h. Se retiró el baño de enfriamiento para calentar la reacción hasta temperatura ambiente y la reacción se detuvo por adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado (120 mL), se extrajo con más EtOAc (2 × 150 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (4.1 g, 80%): LC/MS (Tabla 1, Método **aa**) TR = 1.87 min; MS *m/z*: 640 (M+H)⁺.

15 **Paso B: Ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxílico**

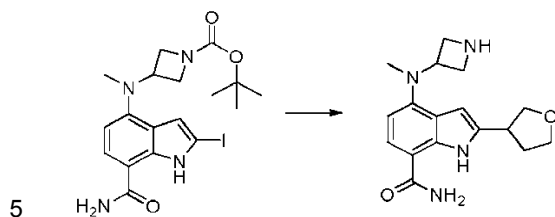


20 A una solución de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (15.5 g, 24.2 mmol) en MeOH (75 mL):THF (75 mL):agua (30 mL) se le agregó KOH (9.52 g, 170 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió y se acidificó con HCl acuoso 2 N. Se extrajo con EtOAc (2 × 350 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxílico (11.4 g, 99%): LC/MS (Tabla 1, Método **aa**) TR = 1.86 min; MS *m/z*: 416 (M+H-*t*Bu)⁺.

30 **Paso C: 3-((7-Carbamoil-2-yodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



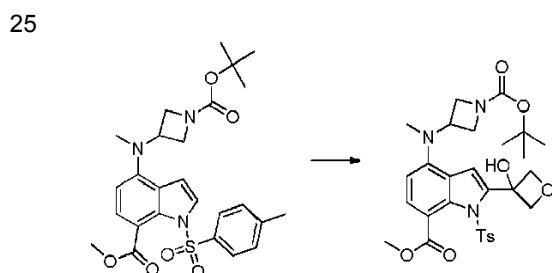
35 Se disolvieron ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxílico (13.7 g, 29.1 mmol), HOBt (8.90 g, 58.1 mmol) y EDC (11.2 g, 58.1 mmol) en DMF (260 mL) y se les agregó DIEA (25.4 mL, 145 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min y se le agregó NH₄Cl (12.4 g, 233 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h y se le agregó NH₄Cl acuoso saturado (1 L). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el producto crudo 3-((7-carbamoil-2-yodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13.4 g, 97%): LC/MS (Tabla 1, Método **aa**) TR = 1.81 min; MS *m/z*: 471 (M+H)⁺.

Preparación N° 41: 4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

10 Se cargó un vial de reacción con 3-((7-carbamoil-2-yodo-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.050 g, 0.11 mmol, Preparación N° 40), (*Z*)-but-2-eno-1,4-diol (0.014 g, 0.16 mmol), NaHCO₃ (10.7 mg, 0.128 mmol) y PdCl₂ (1.885 mg, 10.63 μmol) en NMP (1.2 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 1 h. Se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC prep (EtOAc) para dar 3-((7-carbamoil-2-(2,3-dihidrofuran-3-il)-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (0.028 g, 39%). Una mezcla de 3-((7-carbamoil-2-(2,3-dihidrofuran-3-il)-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.055 g, 0.081 mmol) en DCM (1.5 mL) se agitó a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Se le agregó trietilsilano (0.014 g, 0.12 mmol) y después se agregó gota a gota BF₃.OEt₂ (0.015 mL, 0.122 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y se detuvo con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ hasta un pH de aproximadamente 8 y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método **bc**) para dar 4-(azetidín-3-il (metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.008 mg, 28%); LC/MS (Tabla 1, Método **av**) TR = 1.03 min; MS *m/z*: 315 (M+H)⁺.

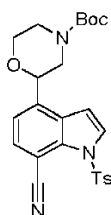
15

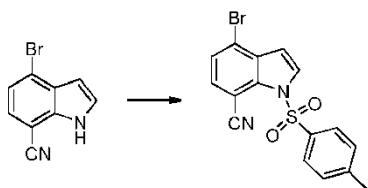
20

Preparación N° 42: 4-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3-hidroxi-etan-3-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo

30 A una solución fría de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (0.80 g, 1.56 mmol, preparada usando **T** de la Preparación N° 1, paso C con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y **J** con CH₃I) en THF (12 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó lentamente LDA (solución 2 M en THF, 1.168 mL, 2.336 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h, después se agregó lentamente una solución de oxetan-3-ona (0.168 g, 2.34 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 4 h. Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC prep (EtOAc/Et₂O de pet 1:1) para dar 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3-hidroxi-etan-3-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (0.55 g, 59%); LC/MS (Tabla 1, Método **av**) TR = 1.67 min; MS *m/z*: 586 (M+H)⁺.

35

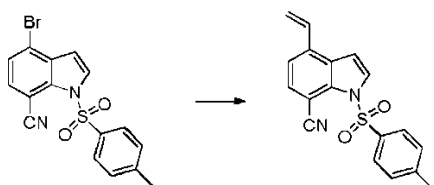
Preparación N° 43: 2-(7-Ciano-1-tosil-1H-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

Paso A: 4-Bromo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

5

Se cargó un balón con 4-bromo-1H-indol-7-carbonitrilo (4.50 g, 20.4 mmol) y THF (75 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C seguido de la adición de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.22 g, 30.5 mmol). La solución se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 40 min seguido de la adición de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (4.66 g, 24.4 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 h. La mezcla se vertió en agua helada (~150 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (4 × 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 mL), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (5.74 g, 75%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

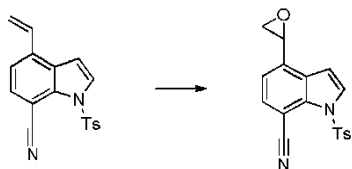
15

Paso B: 1-Tosil-4-vinil-1H-indol-7-carbonitrilo

20

Se cargó un balón con 4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (8.54 g, 22.8 mmol), Na₂CO₃ (7.24 g, 68.3 mmol) y PdCl₂(dppf) (1.665 g, 2.276 mmol) seguido de la adición de THF (70.2 mL):MeOH (10.03 mL):agua (10.03 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante alrededor de 15 min, se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4.63 mL, 27.3 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron DCM (75 mL) y agua (50 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Los extractos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con DCM, y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de Et₂O/EtOAc, se filtró y después se lavó el precipitado con una pequeña cantidad de EtOAc/Et₂O. El material así obtenido se secó en una estufa para dar 1-tosil-4-vinil-1H-indol-7-carbonitrilo (5.62 g, 77%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.57 min; MS *m/z*: 323 (M+H)⁺.

30

Paso C: 4-(Oxiran-2-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

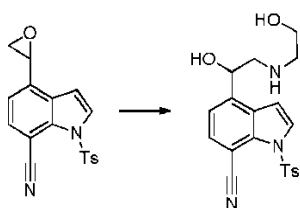
35

A una suspensión de 1-tosil-4-vinil-1H-indol-7-carbonitrilo (0.40 g, 1.241 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (8 mL) se le agregó AcOH (0.0710 mL, 1.24 mmol). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se le agregó NBS (0.243 g, 1.36 mmol) en una porción. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 2 h. Se le agregó NaOH (solución acuosa 2 M, 8.0 mL, 16 mmol) en una porción. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 horas para dar 4-(oxiran-2-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (0.29 g, 68%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.36 min; MS *m/z*: 339 (M+H)⁺.

40

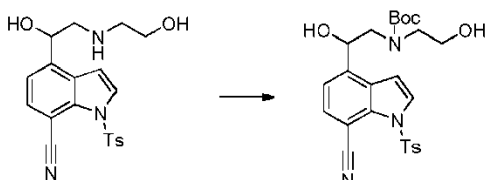
Paso C: 4-(1-Hidroxi-2-((2-hidroxi-etil)amino)etil)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

45



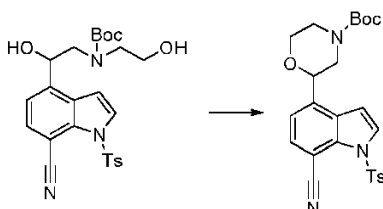
A una suspensión de 4-(oxiran-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.285 g, 0.841 mmol) en IPA (8 mL) se le agregó TEA (0.586 mL, 4.21 mmol) seguido de 2-aminoetanol (0.253 mL, 4.21 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron bajo una bomba de vacío para dar 4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxi-etil)amino)etil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.39 g, 94%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.53 min; MS *m/z*: 400 (M+H)⁺.

Paso D: (2-(7-Ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *tert*-butilo



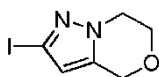
A una solución de 4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxi-etil)amino)etil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.336 g, 0.673 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó DIEA (0.176 mL, 1.01 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.220 g, 1.01 mmol) en EtOAc (1 mL) a temperatura ambiente. Se agregó THF (1 mL) para ayudar a solubilizar la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se agregaron más DIEA (0.060 mL, 0.34 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.073 g, 0.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (25-50% de EtOAc/heptano) después por HPLC (Tabla 1, Método **bd**) para dar (2-(1-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *tert*-butilo (0.25 g, 74%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.22 min; MS *m/z*: 500 (M+H)⁺.

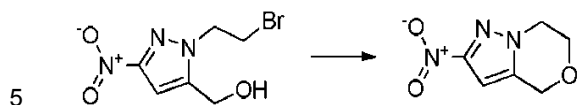
Paso E: 2-(7-Ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



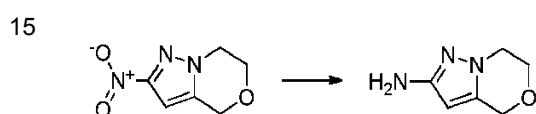
A un vial cargado con (2-(7-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *tert*-butilo (0.50 g, 1.0 mmol) y PPh₃ (0.315 g, 1.20 mmol) en tolueno (10 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó TEA (0.367 mL, 2.63 mmol) seguido de la adición de DCAD (0.441 g, 1.20 mmol). La solución se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 5 min y después se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Se agregaron más PPh₃ (0.131 g, 0.500 mmol) y DCAD (0.184 g, 0.500 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (0-30% de EtOAc/heptano) para dar 2-(7-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (0.41 g, 84%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.72 min; MS *m/z*: 499 (M+H₂O)⁺.

Preparación N° 44: 2-Yodo-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina

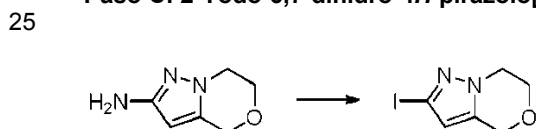


Paso A: 2-Nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina

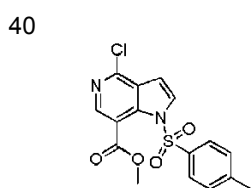
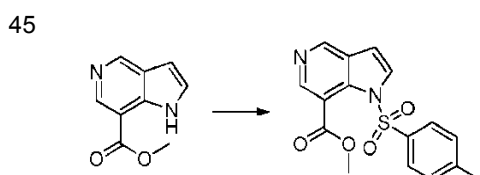
Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazolo-5-il)metanol (4.0 g, 12 mmol) [Princeton] en NMP (7.7 mL) se calentó a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 16 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH/DCM) para dar 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (1 g, 49%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.88 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 5.9, 4.6 Hz, 2H).

Paso B: 6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina

Se cargó un matraz con Pd/C (10% en peso, 0.755 g, 0.709 mmol) bajo nitrógeno antes de la adición de una solución de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (4.0 g, 24 mmol) en EtOAc (59.1 mL) y MeOH (59.1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proveer 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (3.2 g, 97%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 0.61 min; MS *m/z*: 140 (M+H)⁺.

Paso C: 2-Yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina

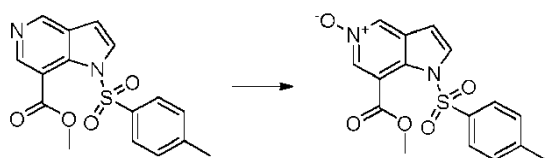
Se cargó un balón de 50 mL con 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (1.5 g, 11 mmol) y HCl concentrado (2.43 mL, 29.6 mmol). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se agregó una solución de NaNO₂ (0.707 g, 10.2 mmol) en agua (10 mL) y la reacción se agitó durante alrededor de 15 min. Se agregó cuidadosamente una solución de KI (2.86 g, 17.3 mmol) en agua (10 mL) y la reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL) y después se separó de la capa acuosa. La solución se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para dar 2-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (0.996 g, 37%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.58 min; MS *m/z*: 251 (M+H)⁺.

Preparación N° 45: 4-Cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo**Paso A: 1-Tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo**

Se cargó un balón con 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (14 g, 79 mmol) y THF (225 mL) [Pharmablock] y la solución se enfrió hasta aproximadamente 5 °C seguido de la adición de KHMDS (1 M en THF,

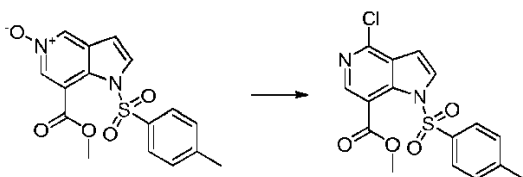
79 mL, 79 mmol). Después la solución se agitó durante alrededor de 1 h seguido de la adición de una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (15.2 g, 79.0 mmol) en THF (25 mL). La mezcla se agitó durante alrededor de 2 h a una temperatura de aproximadamente 0 a 5 °C seguido de la adición de NH₄Cl acuoso saturado y DCM. Se separaron las capas y la solución orgánica se secó en MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/DCM) para dar *1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina-1-carboxilato de metilo* (18.8 g, 72%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.10 min; MS *m/z*: 331 (M+H)⁺.

Paso B: 5-Óxido de 7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina



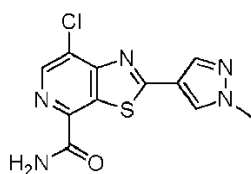
Se cargó un balón con *1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* (16.0 g, 48.4 mmol) y EtOAc (150 mL). A la solución de reacción se le agregó una solución de ácido 3-clorobenzoperoxiico (14.2 g, 82 mmol) en EtOAc (80 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (50 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL) y DCM (2 × 30 mL). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite denso que se secó en una bomba de vacío para dar *5-óxido de 1-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina* (11.6 g, 69%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.73 min; MS *m/z*: 347 (M+H)⁺.

Paso C: 4-Cloro-1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo

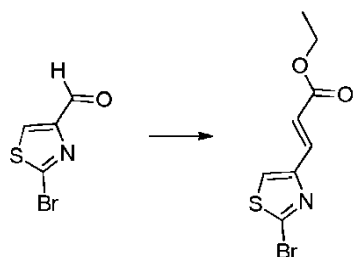


Se cargó un balón con *5-óxido de 7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina* (11.6 g, 33.5 mmol) y PCl₃ (26.5 mL, 285 mmol) y se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante alrededor de 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió lentamente en agua helada con agitación y la mezcla resultante se neutralizó con la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL) y los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *4-cloro-1-tosil-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo* (8.47 g, 69%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.46 min; MS *m/z*: 365 (M+H)⁺.

Preparación N° 46: 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazoló[5,4-c]piridina-4-carboxamida



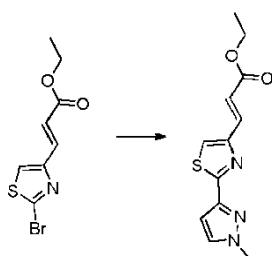
Paso A: (E)-3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de etilo



Se cargó un balón de 1 L con 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (37.2 g, 107 mmol) en DCM (130 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó gota a gota una solución de 2-bromotiazol-4-carbaldehído (20.5 g, 107 mmol) [ArkPharm] en DCM (500 mL) a través de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante alrededor de 2 h y se concentró a presión reducida. La mezcla se tomó en Et₂O (300 mL) y se agitó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 30 min. Después se enfrió, se filtró y se lavó con Et₂O (50 mL).

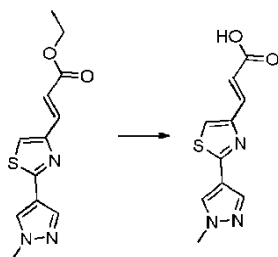
El precipitado se descartó y el filtrado se concentró hasta la mitad del volumen. El precipitado formado se recogió por filtración para dar el primer lote del producto. El filtrado se concentró y se le agregó Et₂O (60 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 min y el precipitado recién formado se volvió a filtrar para recoger un segundo lote del producto. El filtrado de este lote se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% EtOAc/heptano). El material así obtenido se recrystalizó de Et₂O para dar un tercer y final lote del producto. Todos los lotes se combinaron para dar un material cristalino blanco, (*E*)-3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de etilo (20.1 g, 72%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.26 min; MS *m/z*: 262, 264 (M+H)⁺.

Paso B: (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-4-il)acrilato de etilo

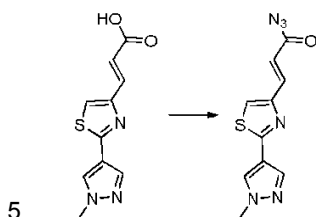


Se cargó un balón de 500 mL con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (20.7 g, 100 mmol), (*E*)-3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de etilo (20.1 g, 77.0 mmol), Na₂CO₃ (24.4 g, 230 mmol), PdCl₂(dppf) (5.61 g, 7.67 mmol) y (*E*)-3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de etilo (20.1 g, 77.0 mmol). A la mezcla sólida se le agregó THF (150 mL):MeOH (21.00 mL):agua (21 mL), la suspensión se desgasificó y se purgó con N₂ durante alrededor de 20 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 15 h. La reacción se filtró y se lavó con EtOAc (100 mL), y el filtrado se lavó con agua (70 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 70 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Al residuo se le agregaron DCM (50 mL) y heptano (150 mL). Toda la suspensión se filtró, se lavó con acetona e isopropanol y se secó en una estufa de vacío para dar el primer lote del producto. El filtrado se concentró, se disolvió en DCM (40 mL) y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyente: 50% de EtOAc/heptano). El filtrado se concentró, se calentó a reflujo en acetona (35 mL) y se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con isopropanol, se combinó con el primer lote y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h para dar (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-4-il)acrilato de etilo (15.2 g, 75%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.94 min; MS *m/z*: 264(M+H)⁺.

Paso C: Ácido (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrílico

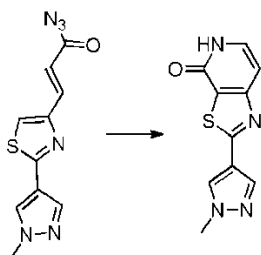


En un vial de reacción de 20 mL, se agregaron (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrilato de etilo (15.2 g, 57.7 mmol) y LiOH (4.15 g, 173 mmol) en MeOH (60 mL):agua (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con DCM (50 × 3 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta que no se formó más precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h para dar ácido (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrílico (12.3 g, 91%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

Paso D: (E)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acriloil azida

A una suspensión de ácido (E)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrilico (11.2 g, 47.4 mmol) en acetona (170 mL) se le agregó TEA (6.61 mL, 47.4 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se le agregó gota a gota cloroformiato de isobutilo (6.22 mL, 47.4 mmol). Después de alrededor de 3.5 h se agregó cuidadosamente una solución de NaN₃ (3.85 g, 59.2 mmol) en agua (15 mL) y la reacción se agitó durante alrededor de 3 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se agitó durante alrededor de 5 min, se filtró y se lavó con agua (50 mL). El precipitado se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 16 h para dar (E)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acriloil azida (9.6 g, 78%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.91 min; MS *m/z*: 261(M+H)⁺.

15

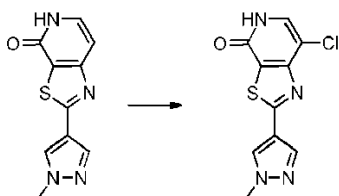
Paso E: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

20

Se cargó un balón de 3 cuellos de 250 mL con tributilamina (6.10 mL, 25.6 mmol) en difeniléter (30 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 190 °C y se le agregó cuidadosamente una solución de (E)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acriloil azida (5.60 g, 21.5 mmol) en difeniléter (80 mL) y la reacción se agitó durante alrededor de 5 h a aproximadamente 190 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en éter de petróleo (300 mL), se agitó durante alrededor de 5 min y se filtró. El precipitado se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 30 min. El material se suspendió en Et₂O (100 mL) y se calentó a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 20 min. Después se filtró y se lavó con Et₂O frío. El precipitado se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 10 h para dar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (3.8 g, 76 %): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.13 min; MS *m/z*: 233 (M+H)⁺.

25

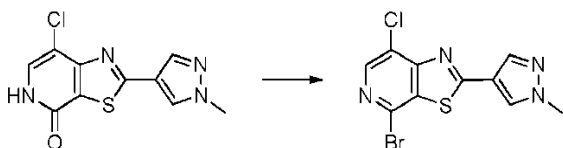
30

Paso F: 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

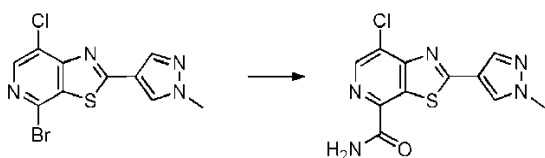
35

En un balón de 250 mL se agregó 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (3.7 g, 16 mmol) en MeCN (80 mL) para dar una suspensión. La mezcla de reacción se calentó con agitación hasta aproximadamente 80 °C. Se le agregó gota a gota una solución de NCS (3.19 g, 23.9 mmol) en MeCN (25 mL) a través de un embudo de goteo, y la reacción se agitó durante alrededor de 5 h a aproximadamente 80 °C. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se filtró y se lavó con agua (40 mL). El precipitado se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h para dar 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (3.55 g, 84 %): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.27 min; MS *m/z*: 267 (M+H)⁺.

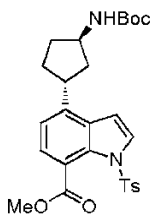
40

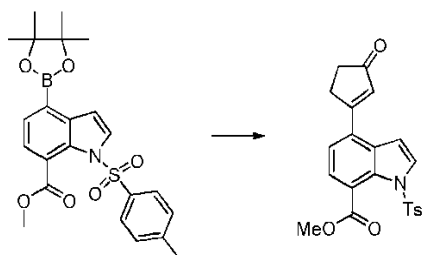
Paso G: 4-Bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina

5 En un balón de 3 cuellos de 100 mL se calentó una mezcla de 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (1.30 g, 4.87 mmol) y POBr₃ (3.91 g, 13.6 mmol) a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 10 min, después se calentó hasta aproximadamente 120 °C durante alrededor de 45 min. Se agregó más POBr₃ (1.40 g, 4.87 mmol) y se calentó durante alrededor de 50 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y a ella se le agregó cuidadosamente una mezcla de hielo picado y agua (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. A la suspensión se le agregó DCM (60 mL), se agitó durante alrededor de 30 min y después se filtró para eliminar algunos sólidos negros. La capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se adsorbieron en gel de sílice (4-6 g). El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-3% de EtOAc/heptano) para dar 4-bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina (0.85 g, 53%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.20 min; MS *m/z*: 331 (M+H)⁺.

Paso H: 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina-4-carbonitrilo

20 En un balón de 50 mL se agregaron, 4-bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina (0.770 g, 2.13 mmol), Zn(CN)₂ (0.168 g, 1.44 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.174 g, 0.151 mmol) en DMF (10 mL). El balón se desgasificó y se purgó con nitrógeno después se calentó térmicamente bajo nitrógeno a una temperatura de aproximadamente 110 °C a 120 °C durante alrededor de 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se agitó durante alrededor de 5 min, se filtró y se lavó con agua (6 mL). El precipitado se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h para dar 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina-4-carbonitrilo crudo (0.67 g, 98%): A un matraz cargado con NaOH (solución acuosa 1 M, 7.29 mL, 7.29 mmol) en MeOH (12 mL) se le agregó H₂O₂ (solución acuosa al 30%, 1.24 mL, 12.2 mmol). Esta solución se agregó a un matraz que contenía 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina-4-carbonitrilo (0.670 g, 2.43 mmol) y se agitó a aproximadamente 30 °C durante alrededor de 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (51 mL), se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min y se filtró. El precipitado se trituró con Et₂O, se filtró y se secó en una estufa de vacío durante alrededor de 16 h para dar 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-c]piridina-4-carboxamida (0.597 g, 84%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.58 min; MS *m/z*: 294(M+H)⁺.

Preparación N° 47: 4-((1R,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo**Paso A: 4-(3-Oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metilo**

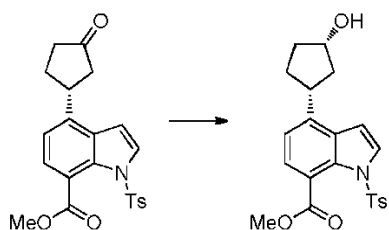


Se cargó un matraz con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.74 g, 3.82 mmol, preparado usando **A** a partir de la preparación N° 1, paso C con bis(pinacolato)diboro) en 2-metil-THF (18.64 mL) y agua (12.43 mL). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 10 °C en un baño de agua fría. Se agregó NaIO₄ (1.23 g, 5.73 mmol), la reacción se agitó durante alrededor de 30 min y se le agregó gota a gota HCl 1 M (8.41 mL, 8.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Se agregó más 2-metil-THF (50 mL), la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (2 × 30 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). La capa orgánica se secó después en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proveer ácido (7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)borónico crudo. En un balón de 100 mL se agregó ácido (7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)borónico crudo (1.59 g, 4.26 mmol) en dioxano (17 mL). Se le agregó una solución de Cs₂CO₃ (3.47 g, 10.7 mmol) en agua (4.26 mL), la mezcla se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.209 g, 0.298 mmol) y 3-bromociclopent-2-enona (1.4 mL, 12.8 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron DCM (100 mL) y agua (50 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-60% de EtOAc/heptano) para proveer 4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.2 g, 69%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (dt, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

Paso B: (R)-4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo

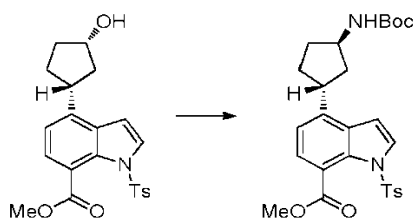
En un vial de reacción de 40 mL, se agregaron (2*S*,5*S*)-5-bencil-3-metil-2-(5-metilfuran-2-il)imidazolidin-4-ona (0.190 g, 0.703 mmol) y 4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo (3.05 g, 7.45 mmol) en THF (5.67 mL). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se desgasificó con nitrógeno. Se agregaron 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (1.05 g, 3.40 mmol) y ácido tricloroacético (0.071 mL, 0.70 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 4 °C durante alrededor de 16 h. Se agregó más 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.420 g, 1.36 mmol) y la reacción se agitó con enfriamiento durante alrededor de 72 h. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-45% de EtOAc/heptano) para proveer (*R*)-4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo (1 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (tdd, *J* = 10.1, 7.6, 6.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.24 (m, 7H), 2.16 - 1.98 (m, 1H).

Paso C: 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



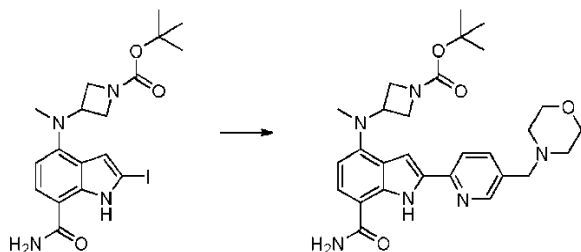
En un balón de 200 mL se agregó (*R*)-4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.60 g, 3.89 mmol) en THF (32.4 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente -78 °C. Se le agregó gota a gota L-Selectride (7.78 mL, 7.78 mmol) en el transcurso de alrededor de 20 min y la mezcla se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se le agregó gota a gota NH₄Cl acuoso saturado (60 mL) y después se agregaron EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-65% de EtOAc/heptano). El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía quiral (Tabla 2, Método 19) para dar 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.36 g, 22%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.21 min; MS *m/z*: 431(M+H₂O)⁺.

Paso D: 4-((1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



En un vial de reacción de 40 mL se agregaron 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.35 g, 0.85 mmol) y PPh₃ (0.266 g, 1.02 mmol) en THF (3.4 mL). La solución se enfrió hasta aproximadamente 10 °C, se le agregó DIEA (0.148 mL, 0.846 mmol) seguido de la adición gota a gota de DIAD (0.197 mL, 1.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Se agregó gota a gota fosforazidato de difenilo (0.219 mL, 1.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. Se agregó gota a gota una solución de PPh₃ (0.289 g, 1.10 mmol) en THF (0.6 mL) y la mezcla se agitó durante alrededor de 18 h. Se agregó agua (0.183 mL, 10.2 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 72 h. A la mezcla de reacción se le agregó DCM (10.7 mL, 166 mmol) y una solución de fosfato monoácido de potasio (0.737 g, 4.23 mmol) en agua (2.14 mL, 119 mmol). Se agregó gota a gota una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.393 mL, 1.69 mmol) en DCM (2.14 mL, 33.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se agregó solución saturada de cloruro de sodio (2 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para proveer 4-((1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.396 g, 59%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.72 min; MS *m/z*: 530 (M+H₂O)⁺.

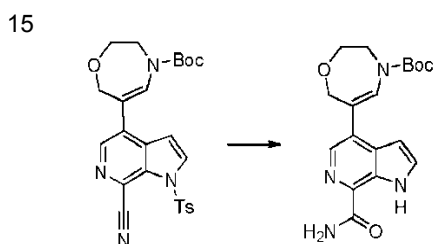
Preparación N° 48: 3-((7-Carbamoil-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)morfolina (0.300 g, 1.17 mmol) en THF (5 mL) se le agregó *n*-BuLi (1.17 mL, 2.92 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor de 1 h, y después se le agregó lentamente tributilcloroestannano (0.949 g, 2.92 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de alrededor de 1 h, y se le agregó una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo

con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 4-((6-(tributylestannil)piridin-3-il)metil)morfolina cruda. Una solución que contenía el 3-((7-carbamoil-2-yodo-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.300 g, 0.638 mmol, Preparación N° 40) en DMF (2 mL) se trató con LiCl (0.270 g, 6.38 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.156 g, 0.191 mmol) y 4-((6-(tributylestannil)piridin-3-il)metil)morfolina (0.894 g, 1.91 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante alrededor de 16 h, se enfrió, se filtró a través de Celite® y se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH/DCM) para proveer 3-((7-carbamoil-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.172 g, 11%): LCMS (Tabla 1, Método av) TR = 1.24 min; MS *m/z*: 521 (M+H)⁺.

Preparación N° 49: 6-(7-Carbamoil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo



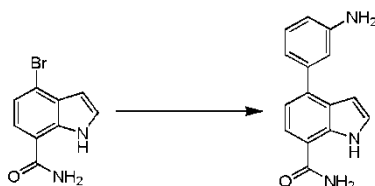
A una solución de 6-(7-ciano-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.973 g, 1.97 mmol, preparada usando AG a partir de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación N° W.1) con 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y Preparación N° AH.1) en EtOH (3.93 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó NaOH (solución acuosa 1 N, 7.87 mL, 7.87 mmol) seguido de H₂O₂ (solución acuosa al 30%, 1.12 mL, 9.84 mmol). Después de alrededor de 10 min se retiró el baño de hielo. Después de alrededor de 1 h más, se le agregaron NaOH (solución acuosa 1 N, 7 mL, 7 mmol), peróxido H₂O₂ (solución acuosa al 30%, 1.00 mL, 8.82 mmol) y DCM (3 mL). Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante alrededor de 1 h, se concentró hasta aproximadamente 15 mL y se diluyó con agua (10 mL) y DCM (20 mL). La suspensión se filtró para eliminar todos los sólidos. La capa de DCM se separó, se secó en MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 6-(7-carbamoil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.138 g, 20%): LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 1.90 min; MS *m/z*: 359 (M+H)⁺.

Procedimiento general A: Reacción de Suzuki de un haluro de arilo o heteroarilo con un ácido aril o heteroaril borónico o boronato

A una mezcla de un haluro de arilo (preferentemente 1 equiv), un ácido borónico o un éster de boronato (1 a 2 equiv, preferentemente 1.1 equiv) y una base inorgánica (como, KF, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, preferentemente Na₂CO₃ o Cs₂CO₃) (1.1 a 16 equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente (como THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, 1,4-dioxano/agua, DME/agua, 1,4-dioxano/agua, tolueno/EtOH/agua, 1,4-dioxano/EtOH/agua o THF/MeOH/agua preferentemente THF/MeOH/agua, 1,4-dioxano/agua, DME/agua o 1,4-dioxano/EtOH/agua) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II), FibreCat™ 1032 unido a polímero, SiliaCat DPP-Pd, PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) o Pd(PPh₃)₂Cl₂; preferentemente PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II), o SiliaCat DPP-Pd 0.01 a 0.20 equiv, preferentemente 0.1 equiv) y opcionalmente se le agrega un ligando (por ejemplo triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butil-fosfina; preferentemente ninguno o triciclohexilfosfina; 0.01-1.0 equiv, preferentemente 0.16 equiv). La mezcla de reacción se calienta térmicamente a una temperatura de aproximadamente 40 a 120 °C (preferentemente de aproximadamente 70 a 85 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 24 h), o en un microondas de aproximadamente 100 a 200 °C (preferentemente de aproximadamente 120 a 150 °C) durante alrededor de 5 a 60 min (preferentemente alrededor de 20 a 45 min) (preferentemente 5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima). Se permite que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. Para reacciones que contienen agua, la mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc). Se separan las capas, la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla se concentra a presión reducida. Método 3. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general A

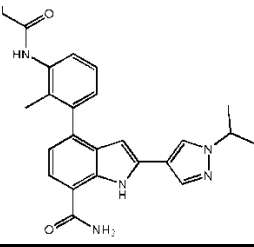
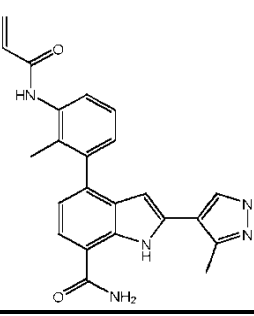
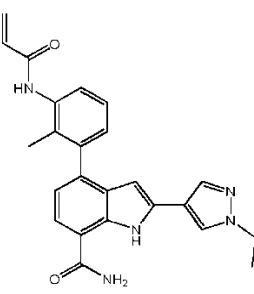
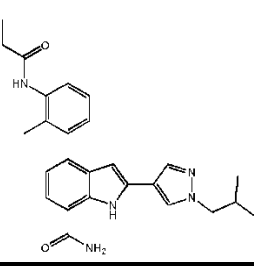
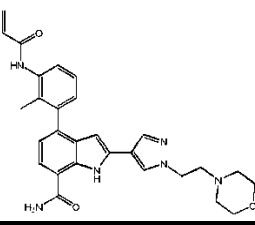
Preparación N° A.1: 4-(3-Aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida



5 Se cargó un recipiente con 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (2.08 g, 8.70 mmol, Preparación N° 2), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.10 g, 9.57 mmol), carbonato de sodio (2.77 g, 26.1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.637 g, 0.870 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se le agregó una
 10 mezcla de THF (71.4 mL), MeOH (10 mL) y agua (10 mL) y la reacción se agitó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0-10%) para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con éter para proporcionar 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (1.37 g, 63%): LC/MS (Tabla 1, Método f) $R_t = 0.76$ min; MS m/z : 293(M+MeCN+H)⁺.

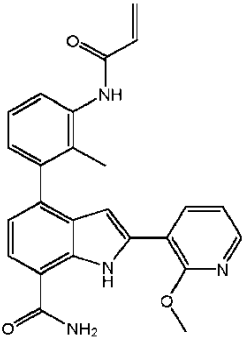
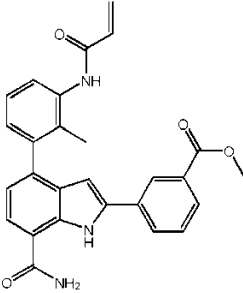
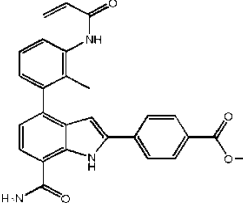
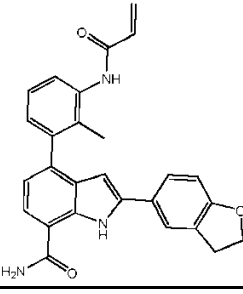
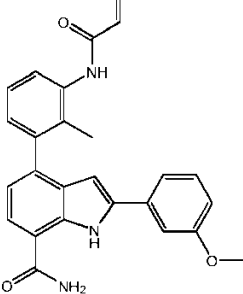
15 **Tabla A.1 Ejemplos preparados a partir de N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (preparada utilizando E a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y cloruro de acrililo) utilizando el procedimiento general A**

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetil isoxazol-4-borónico)		A.1.1	2.84 (d)	415	B
4-bromo-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borónico)		A.1.2	2.87 (p)	470	A
4-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico)		A.1.3	2.51 (d)	414	B

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-borónico)		A.1.4	2.85 (d)	428	A
4-bromo-2-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-borónico)		A.1.5	2.66 (d)	414	A
4-bromo-2-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-borónico)		A.1.6	2.74 (d)	414	A
4-bromo-2-(1-isobutil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A de la preparación N° 1 y 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol)		A.1.7	2.98 (d)	442	A
4-bromo-2-(1-(2-morfolinoetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1-(2-morfolinoetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-borónico)		A.1.8	2.28 (d)	499	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparación N° 2)		A.1.9	1.31 (f)	320	B
4-bromo-2-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido pirimidina-5-borónico)		A.1.10	2.56 (d)	398	A
4-bromo-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-borónico)		A.1.11	2.66 (d)	400	A
4-bromo-2-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 4-piridinaborónico)		A.1.12	2.22 (d)	397	A
4-bromo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-metoxi-piridina-4-borónico)		A.1.13	2.70 (d)	427	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(3-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-cianofenilborónico)		A.1.14	3.03 (d)	421	A
2-(3-acetamidofenil)-4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-acetamidofenilborónico)		A.1.15	2.79 (d)	453	A
4-bromo-2-(6-fluoropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-fluoropiridina-5-borónico)		A.1.16	2.87 (d)	415	A
4-bromo-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-fluoropiridina-3-borónico)		A.1.17	2.86 (d)	415	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 2-metoxi-piridina-3-borónico)		A.1.18	2.97 (d)	427	A
3-(4-bromo-7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-2-il)benzoato de metilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico)		A.1.19	2.77 (o)	454	A
4-(4-bromo-7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-2-il)benzoato de metilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico)		A.1.20	2.77 (o)	454	A
4-bromo-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico)		A.1.21	2.75 (o)	438	A
4-bromo-2-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-metoxifenilborónico)		A.1.22	2.78(o)	426	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-metoxifenilborónico)		A.1.23	2.76(o)	426	A
4-bromo-2-(6-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 6-metilpiridina-3-borónico)		A.1.24	2.36 (d)	411	A
4-bromo-2-(3-carbamoilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-aminocarbonilfenilborónico)		A.1.25	2.68 (d)	439	A
4-bromo-2-(3-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-fluorofenilborónico)		A.1.26	2.82 (o)	414	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 3-(<i>N,N</i> -dimetilamino)fenilborónico)		A.1.27	2.24 (o)	439	A
4-bromo-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico)		A.1.28	2.76(o)	543	B
4-bromo-2-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-fluorofenilborónico)		A.1.29	2.80 (o)	414	A
4-bromo-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 6-(morfolin-4-il)piridina-3-borónico)		A.1.30	2.64 (d)	482	A
4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 3-(4-metil-1-piperazinilcarbonil) bencenoborónico)		A.1.31	2.34 (d)	522	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-fluorofenilborónico)		A.1.32	2.80 (o)	414	A
4-bromo-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido fenilborónico)		A.1.33	2.77 (o)	396	A
4-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-(metilsulfonyl)fenilborónico)		A.1.34	2.85 (d)	474	B
4-bromo-2-(4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-(<i>N,N</i> -dimetilaminocarbonyl)fenilborónico)		A.1.35	2.76 (d)	467	A
4-bromo-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 3-piridinaborónico)		A.1.36	1.71 (a)	397	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenilborónico)		A.1.37	2.74 (d)	509	A
4-bromo-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 4-(1-pirrolidinilcarbonil)bencenoborónico)		A.1.38	2.87 (d)	493	A
4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 4-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)bencenoborónico)		A.1.39	2.31(d)	522	A
4-bromo-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico)		A.1.40	2.49 (o)	474	A
4-bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico)		A.1.41	2.89 (d)	427	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(4-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-cianofenilborónico)		A.1.42	3.01(d)	421	A
4-bromo-2-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 2-metoxifenilborónico)		A.1.43	3.10 (d)	426	A
4-bromo-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y éster de pinacol del ácido 4-(4-morfolinilmetil)-bencenoborónico)		A.1.44	2.37 (d)	495	A
4-bromo-2-(4-carbamoilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y ácido 4-aminocarbonilfenilborónico)		A.1.45	2.61 (d)	439	A

Tabla A.2 Ejemplos preparados a partir de *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 4) usando el procedimiento general A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona (Preparación N° 5)		A.2.1	2.90 (d)	484	A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-bromo-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparación N° 10)		A.2.2	2.87 (d)	457	A

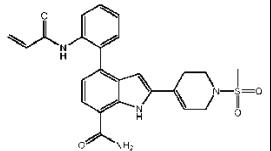
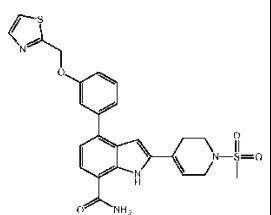
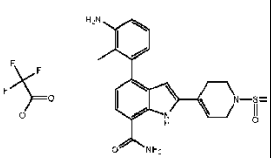
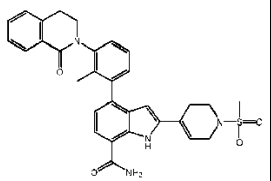
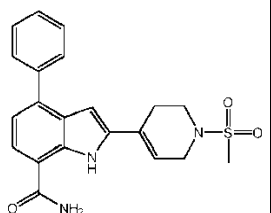
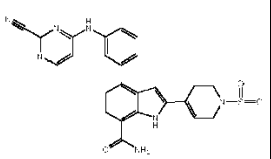
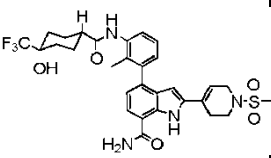
Tabla A.3 Ejemplos preparados a partir de 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (preparada utilizando A con 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona [Combi-Blocks]) usando el procedimiento general A

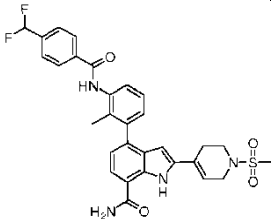
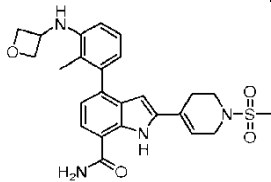
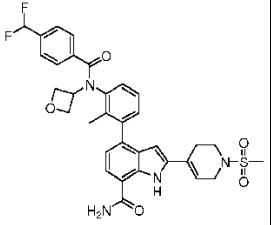
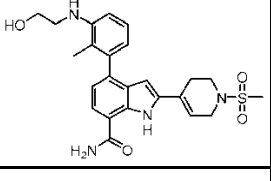
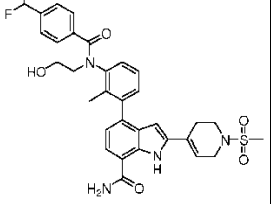
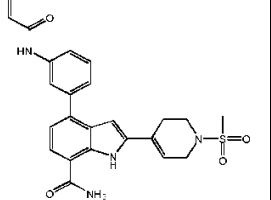
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.3.1	1.89 (g)	518	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.3.2	1.52 (g)	536	A
4- <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.3.3	1.84 (g)	549	A
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 4)		A.3.4	1.51 (g)	500	A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.3.5	1.76 (g)	553	A
4-ciclopropil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [US 20090105209]		A.3.6	1.68 (g)	533	A
4-(difluorometil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparación N° 29)		A.3.7	1.59 (g)	543	A
4-(2-cianopropan-2-il)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparada usando D a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y ácido 4-(2-cianopropan-2-il)benzoico)		A.3.8	1.69 (g)	560	A

Tabla A.4 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° 18) usando el procedimiento general A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)acrilamida (preparada usando E a partir de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina [ChemMaker] y cloruro de acrililo)		A.4.1	1.59 (g)	479	A
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina		A.4.2 [±]	1.27 (f)	411	A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (preparada usando E a partir de éster de pinacol del ácido 2-aminofenilborónico y cloruro de acrililo)		A.4.3	1.62 (g)	465	A
2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)tiazol (preparado usando Q a partir de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y tiazol-2-ilmetanol)		A.4.4	1.83 (g)	509	A
2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks]		A.4.5 [±]	1.15 (f)	425	A
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (Preparación N° 3)		A.4.6	1.79(f)	555	A
ácido fenilborónico		A.4.7 [±]	1.72 (f)	396	A
4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrilo (Preparación N° 6)		A.4.8	1.60 (f)	514	A
(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-hidroxi- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida (Preparación N° 8)		A.4.9	1.56 (a)	619	A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparado usando D a partir de ácido 4-(difluorometil)benzoico [Oakwood] y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks])		A.4.10	2.06 (a)	579	A
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-amina (preparada usando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y 3-oxetanona [Molbridge])		A.4.11	1.84 (a)	481	A
4-(difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)benzamida (Preparación N° 25)		A.4.12	1.94 (a)	635	A
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)etanol (preparado usando J a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y 2-yodoetanol)		A.4.13	1.72 (a)	469	A
4-(difluorometil)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparada usando J a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y 2-yodoetanol, D a partir de ácido 4-(difluorometil)benzoico [Oakwood])		A.4.14	1.82 (a)	623	A
N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (Preparación N° 22)		A.4.15	1.63 (g)	465	A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-ciclopropil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [US 20090105209]		A.4.16	1.85 (g)	569	A
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 4)		A.4.17	1.68 (g)	536	A
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.4.18	1.66 (g)	554	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.4.19	1.71 (g)	572	A
± Ejemplo de referencia					

Tabla A.5 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° 2) usando el procedimiento general A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina		A.5.1 [±]	1.04 (f)	252	C

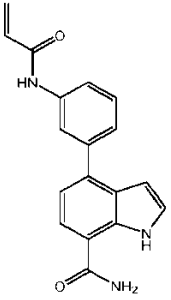
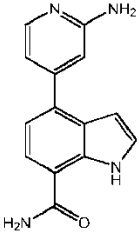
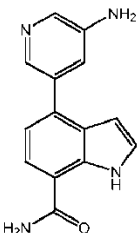
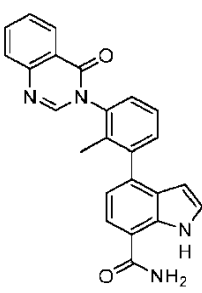
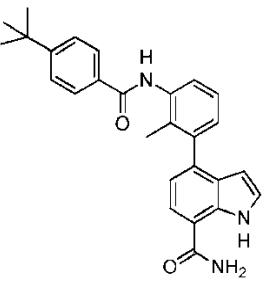
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (Preparación N° 22)		A.5.2	1.36 (f)	306	B
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina		A.5.3 [±]	0.45 (f)	253	C
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina [Maybridge]		A.5.4 [±]	0.31 (f)	253	C
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [US 20100160303]		A.5.5	1.82 (a)	395	B
4-(<i>tert</i> -butil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.5.6	2.28 (a)	426	C
± Ejemplo de referencia					

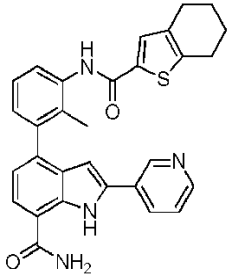
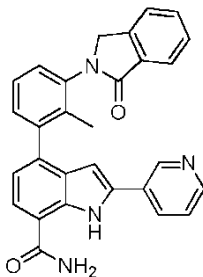
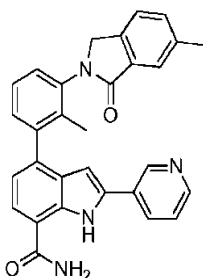
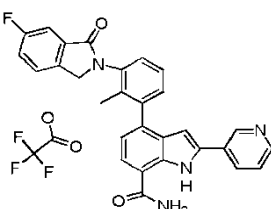
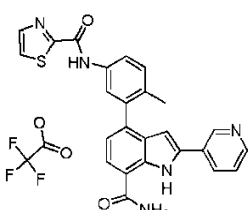
Tabla A.6 Ejemplos preparados a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° P.1) usando el procedimiento general A

Bromuro de arilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+MeC N+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-bromo- <i>N</i> -(cianometil)bencenosulfonamida (Preparación N° 29)		A.6.1	1.32 (f)	396	C
3-bromo- <i>N</i> -metilanilina		A.6.2 [±]	0.95 (f)	307	C

[±] Ejemplo de referencia

Tabla A.7 Ejemplos preparados a partir de 4-yodo-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° F.1) usando el procedimiento general A

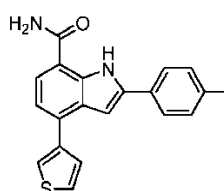
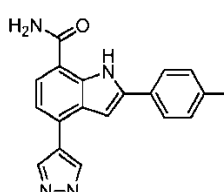
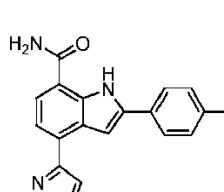
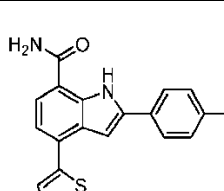
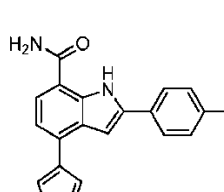
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(<i>tert</i> -butil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.7.1	1.93 (aa)	503	A
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.7.2	1.88 (ac)	472	A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método) 1,	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.7.3	1.85 (ab)	507	A
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [U.S. 20100160303]		A.7.4	1.90 (ac)	459	A
6-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [U.S. 2010/0160303]		A.7.5	1.99 (ac)	473	A
6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [WO 2011/159857 A1]		A.7.6	1.98 (a)	477	A
<i>N</i> -(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (preparada usando E a partir de éster de pinacol del ácido 5-amino-2-metilfenilborónico y cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo [Maybridge-International])		A.7.7	1.65 (f)	454	C

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 4)		A.7.8	1.87 (a)	454	A

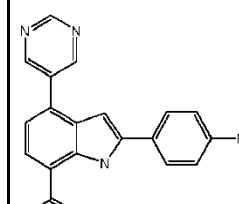
Tabla A.8 Ejemplos preparados a partir de 4-yodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparada utilizando F a partir de 1-(*p*-tolil)etanona) usando el procedimiento general A

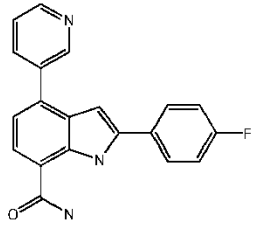
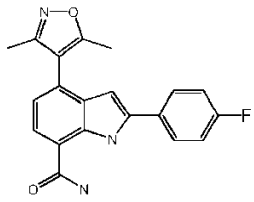
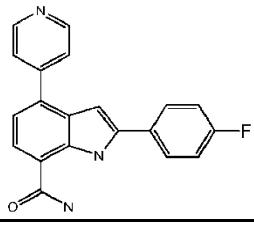
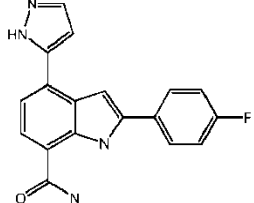
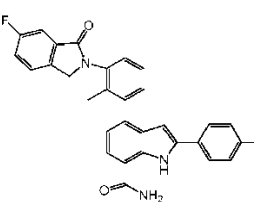
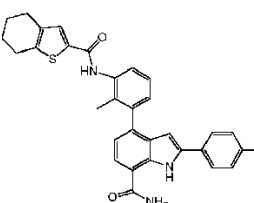
Ácido borónico o boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido pirazol-3-borónico		A.8.1 [±]	1.93 (a)	317	B
éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico		A.8.2 [±]	2.27 (a)	346	B
ácido piridina-3-borónico		A.8.3 [±]	2.15 (a)	328	B
ácido piridina-4-borónico		A.8.4 [±]	2.27 (a)	328	B
ácido 5-acetilfenil-2-ilborónico		A.8.5 [±]	0.92 (e)	375	B

Ácido borónico o boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano		A.8.6 [±]	0.97 (e)	333	B
1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol		A.8.7 [±]	0.83 (e)	331	B
ácido 1H-pirazol-3-ilborónico		A.8.8 [±]	0.81 (e)	317	B
ácido tiofen-2-ilborónico		A.8.9 [±]	0.97 (e)	333	B
ácido tiofen-3-ilborónico		A.8.10 [±]	0.97 (e)	333	B

[±] Ejemplo de referencia

Tabla A.9 Ejemplos preparados a partir de 4-yodo-2-(p-tolil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando F usando 1-(4-fluorofenil)etanona usando el procedimiento general A

Ácido borónico o boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido pirimidina-5-borónico		A.9.1 [±]	1.82 (a)	333	B

Ácido borónico o boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min 1, (Tabla Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido piridina-3-borónico		A.9.2 [±]	2.05 (a)	332	A
éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoaxazol-4-borónico		A.9.3 [±]	2.18 (a)	350	B
ácido piridina-4-borónico		A.9.4 [±]	2.15 (a)	332	B
ácido pirazol-3-borónico		A.9.5 [±]	1.87 (a)	321	B
6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [WO 2011/159857]		A.9.6	2.37 (a)	494	A
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.9.7	2.66 (a)	524	C

[±] Ejemplo de referencia

Tabla A.10 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando A a partir de 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol) usando el procedimiento general A

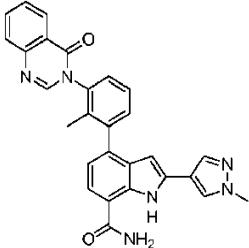
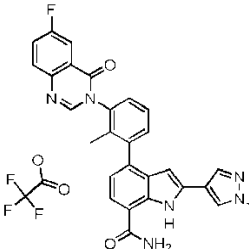
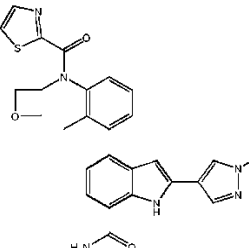
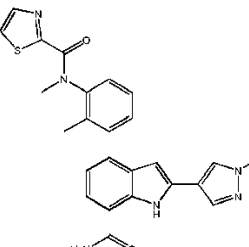
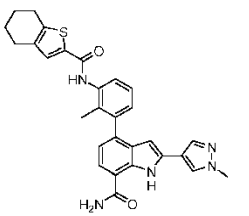
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.10.1	2.11 (c)	475	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [US 2010/0160303]		A.10.2	1.90 (a)	493	A
<i>N</i> -(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2-metilfenil)- <i>N</i> -(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida (preparada usando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] y 3-oxetanona [Molbridge]), E con cloruro de tiazol-2-carbonilo [Maybridge])		A.10.3	1.48 (g)	513	A
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 19)		A.10.4	1.52 (f)	471	B
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.10.5	1.84 (g)	510	A

Tabla A.11 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparada utilizando A a partir de 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) usando el procedimiento general A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.11.1	1.51 (g)	477	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.11.2	1.55 (g)	495	A

Tabla A.12 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando A a partir de 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) usando el procedimiento general A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.12.1	1.78 (g)	489	A

Tabla A. 13 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(pirimidin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando A a partir de 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina) usando el procedimiento general A

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.13.1	1.52 (g)	473	B

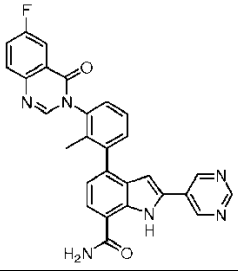
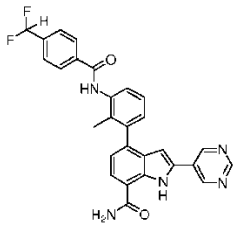
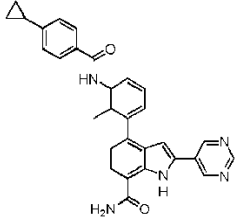
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.13.2	1.59 (g)	491	B
4-(difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparación N° 29)		A.13.3	1.64 (g)	498	B
4-ciclopropil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparada usando B con 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y ácido 4-(2-cianopropan-2-il)benzoico)		A.13.4	1.73 (g)	488	B

Tabla A.14 Ejemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando **A** a partir de 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparación N° 26) usando el procedimiento general **A**

5

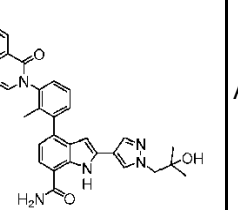
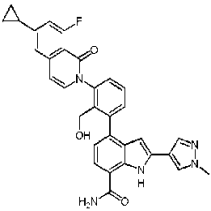
Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.14.1	1.65 (g)	551	A

Tabla A.15 Ejemplos preparados a partir de 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona [U.S. 20100222325] usando el procedimiento general **A**

10

15

Boronato	Producto	Ejemplo N°	R _t (Tabla Método) min 1,	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 1 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, y P con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano))		A.15.1	2.77 (o)	548	A

Procedimiento general B: Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con una amina

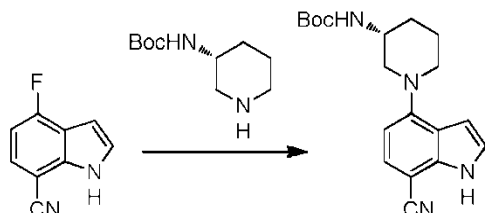
5 A una solución de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo y un solvente orgánico apropiado (como DMSO, 1,4-dioxano, n-butanol, THF, piridina, preferentemente DMSO o piridina) se le agrega una amina (1 a 10 equiv, preferentemente 1 equiv) y una base (como TEA, piridina, DIEA, K₂CO₃, preferentemente TEA; 1 a 5 equiv, preferentemente 1 equiv.). La solución resultante se agita térmicamente a aproximadamente 20 a 150 °C (preferentemente a aproximadamente 130-150 °C) por un período de alrededor de 1 h a 72 h (preferentemente alrededor de 24 h) o en un microondas durante alrededor de 5 min a 2 h (preferentemente alrededor de 30 min). La mezcla se concentra opcionalmente al vacío o bajo una corriente de nitrógeno caliente para dar los productos intermedios o el compuesto deseado u opcionalmente se filtra a través de un medio (como SiCO₃ o Celite®) que se enjuaga en un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH, DMSO, MeOH/DMSO 1:1, MeOH/DMSO 2:1) y después opcionalmente se concentra al vacío o bajo una corriente de nitrógeno caliente para dar el compuesto deseado.

15

Ilustración del Procedimiento general B

Preparación N° B.1: (R)-1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

20



25 Una mezcla de (R)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.501 g, 7.49 mmol) y 4-fluoro-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.6 g, 3.75 mmol) en piridina (3.02 mL, 37.5 mmol) se calentó a aproximadamente 150 °C durante alrededor de 30 min en un horno de microondas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% de EtOAc en hexanos para dar (R)-1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.4 g, 31%); LC/MS (Tabla 1, Método g) R_t = 1.69 min; MS m/z: 341 (M+H)⁺

30

Procedimiento general C: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico

35 A un matraz que contiene un éster (preferentemente 1 equiv) puro o en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega una base acuosa (como NaOH o LiOH acuoso; 1-10 equiv, preferentemente 2-6 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 25 a 60 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 4 a 24 h). Opcionalmente el solvente orgánico se concentra al vacío. La mezcla se acidifica después por adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl acuoso). Si se forma un precipitado, se puede recoger por filtración para dar el producto. La mezcla o el filtrado, si el sólido no es el producto, se pueden concentrar opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado como una sal de carboxilato. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después

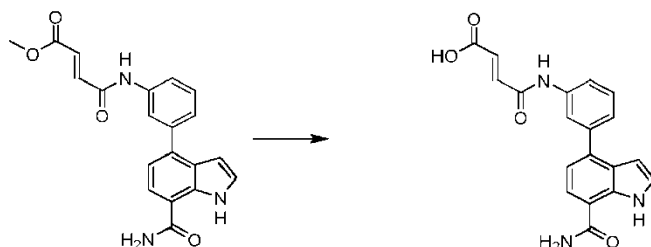
45

opcionalmente con un desecante (como MgSO_4 o Na_2SO_4 anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general C

5

Ejemplo N° C.1: Ácido (*E*)-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico



10

Se suspendió (*E*)-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de metilo (0.610 g, 1.68 mmol, Ejemplo N° D.1) en 1,4-dioxano (8.39 mL). Se agregó hidróxido de litio (1 M en agua, 8.39 mL, 8.39 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se concentró hasta aproximadamente 8 mL y se diluyó con agua (10 mL). El pH se ajustó hasta aproximadamente 4 con HCl 1 N. Se recogieron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar ácido (*E*)-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (0.45 g, 77%) como un sólido. 50 mg del producto crudo se purificaron después por HPLC prep (Tabla 1, Método af) para proveer 30.9 mg para proporcionar ácido (*E*)-4-((3-(1-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico analíticamente puro: LC/MS (Tabla 1, Método f) $R_t = 1.64$ min; MS m/z : 350 ($M+H$)⁺ (Btk $Cl_{50} = C$)

15

20

Procedimiento general D: Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico

Se agregan a un matraz, en ningún orden en particular, un ácido carboxílico o una sal de carboxilato (1 a 5 equiv, preferentemente 1.1 a 1.5 equiv), una amina (1 a 5 equiv, preferentemente 1 a 1.5 equiv), un solvente orgánico (como DCM, DCE, THF o 1,4-dioxano, DMF, DMF/piridina preferentemente DCM o DMF/piridina), un reactivo de acoplamiento de péptidos (como BOP-Cl, HATU, EDC, DCI, PyBOP o EDC·HCl, preferentemente HATU o EDC; 1 a 10 equiv, preferentemente 1 a 2.5 equiv), una base (como TEA, DIEA, piridina o DIEA, preferentemente DIEA; 1 a 20 equiv, preferentemente 1 a 5 equiv) y opcionalmente HOBt (0 a 5 equiv, preferentemente 0 a 1 equiv). La mezcla se agita después a una temperatura de aproximadamente 10 a 60 °C (preferentemente de aproximadamente 25 a 50 °C) durante alrededor de 5 min a 48 h (preferentemente alrededor de 5 min a 24 h). Opcionalmente, se pueden agregar cantidades adicionales de los reactivos anteriores para llevar la reacción a completarse. La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). Si el producto no se particiona, la mezcla se pueda agitar durante 5 min a 1 h (preferentemente 30 min) y el sólido se puede recoger por filtración al vacío. Alternativamente, la capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO_4 o Na_2SO_4 anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

30

35

40

Ilustración del Procedimiento general D:

45

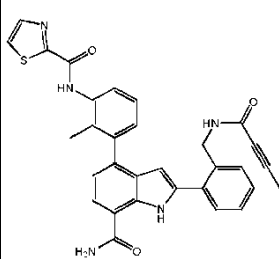
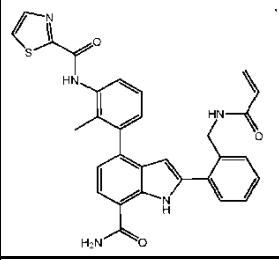
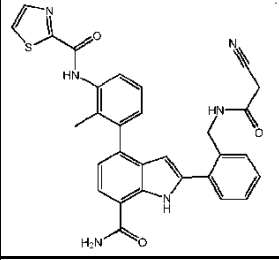
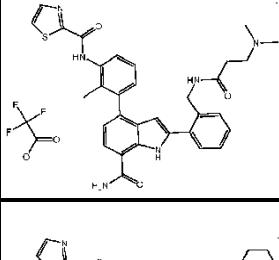
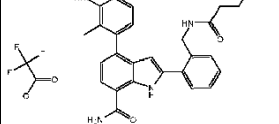
Ejemplo N° D.1: (*E*)-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de metilo

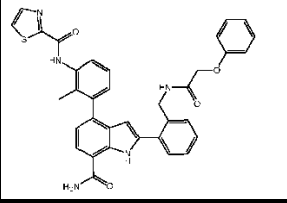
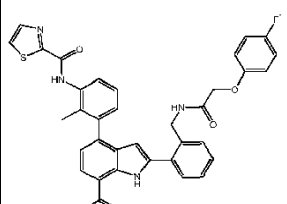
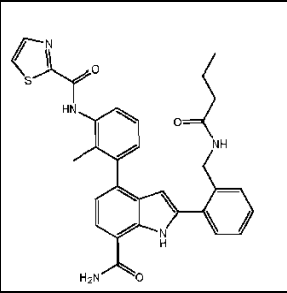
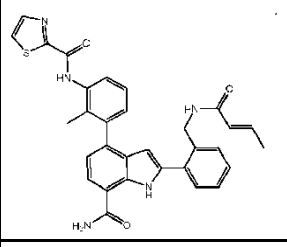
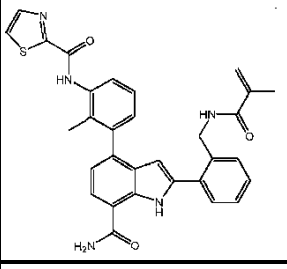
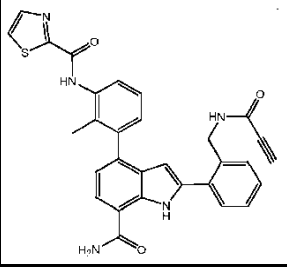


A una solución de ácido (*E*)-4-metoxi-4-oxobut-2-enoico (0.43 g, 3.28 mmol) en DCM (40 mL) y DIEA (0.59 mL, 3.58 mmol) se le agregó HATU (1.362 g, 3.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min después se le agregó 4-(3-amino fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.75 g, 2.98 mmol, Preparación N° A.1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió entre agua y EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min, se filtró para recoger el sólido, que se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar (*E*)-4-((3-(1-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de metilo (0.64 g, 59%): LC/MS (Tabla 1, Método f) $R_t = 1.45$ min; MS m/z : 364 (M+H)⁺ (Btk Cl₅₀ = A)

10

Tabla D.1 Ejemplos preparados a partir de *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo N° 1) usando el procedimiento general D

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R_t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido but-2-inoico		D.1.1	3.13 (d)	548	C
ácido acrílico		D.1.2 [±]	3.10 (d)	536	C
ácido 2-cianoacético		D.1.3	3.05 (d)	549	B
ácido 3-(dimetilamino)propanoico HCl		D.1.4	2.64 (d)	581	B
ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico		D.1.5	2.38 (o)	621	C

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido 2-fenoxiacético		D.1.6	3.06 (o)	616	C
ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.1.7	3.08 (o)	634	C
ácido butírico		D.1.8	2.87 (o)	552	C
ácido (E)-but-2-enoico		D.1.9 [±]	2.84 (o)	550	C
ácido metacrílico		D.1.10	3.20 (d)	550	C
ácido propiónico		D.1.11	3.10 (d)	534	B

[±] Ejemplo de referencia

Tabla D.2 Ejemplos preparados a partir de una amina y ácido 2-(3-oxobenzotiazol-2(3H)-il)acético [Matrix] usando el procedimiento general D

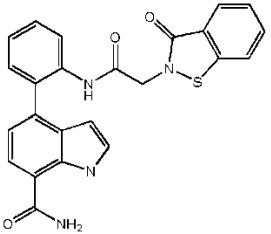
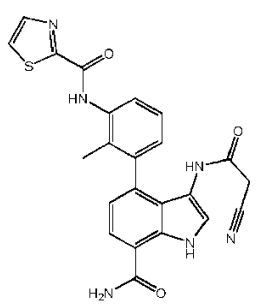
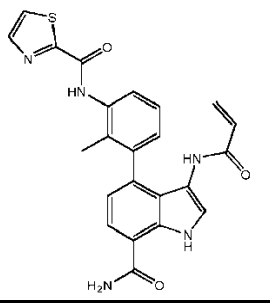
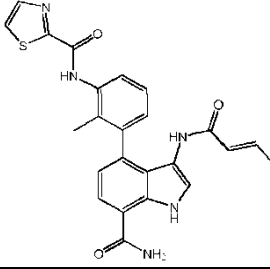
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(2-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 2) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina)		D.2.1	1.42 (f)	443	C

Tabla D. 3 Ejemplos preparados a partir de N-(3-(3-amino-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 7) usando el procedimiento general D

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
ácido 2-cianoacético		D.3.1	2.58 (d)	459	C
ácido acrílico		D.3.2	2.69 (d)	446	C
ácido (E)-but-2-enoico		D.3.3	2.82 (d)	460	C

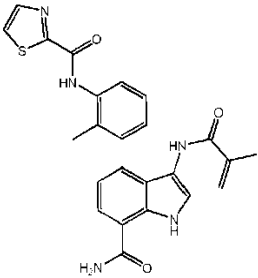
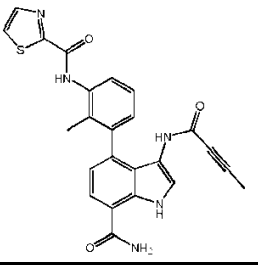
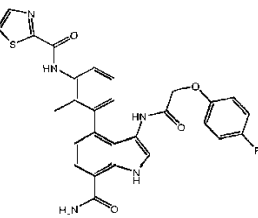
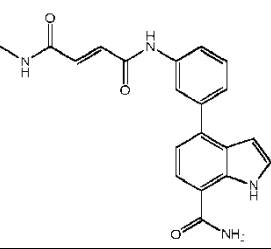
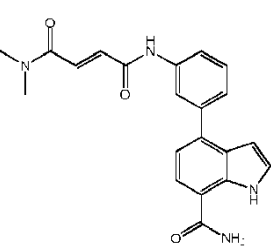
Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido metacrílico		D.3.4	2.89 (d)	460		C
ácido but-2-inoico		D.3.5	2.52 (d)	458		C
ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.3.6	3.09 (d)	544		C

Tabla D.4 Ejemplos preparados a partir de un ácido (E)-4-((3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (Ejemplo N° C.1) usando el procedimiento general D

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
metilamina		D.4.1	1.60 (f)	363		C
dimetilamina		D.4.2	1.66 (f)	377		C

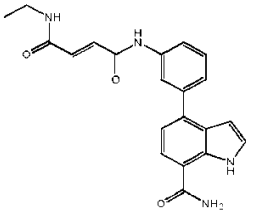
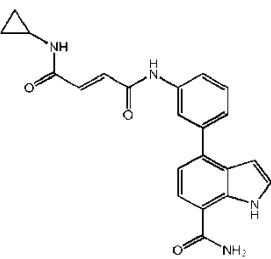
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
etanamina		D.4.3	1.68 (f)	377		C
ciclopropanamina		D.4.4	1.70 (f)	389		C

Tabla D.5 Ejemplos preparados a partir de un ácido y 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° L.1) usando el procedimiento general D

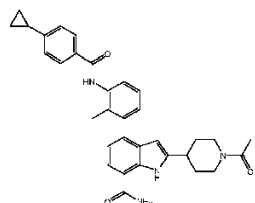
Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 4-ciclopropilbenzoico [Astra tech]		D.5.1	1.77 (f)	535		B

Tabla D.6 Ejemplos preparados a partir de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° A.1) usando el procedimiento general B

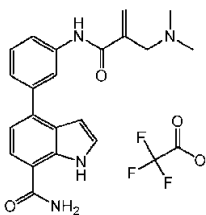
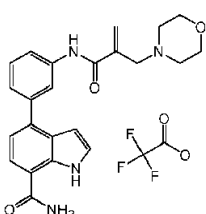
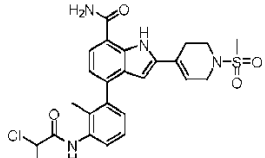
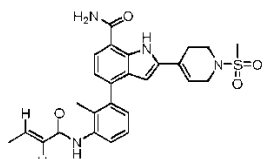
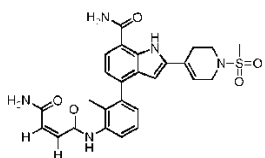
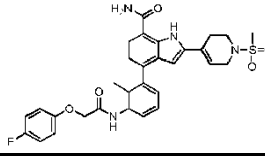
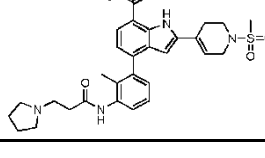
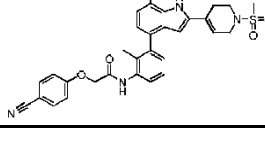
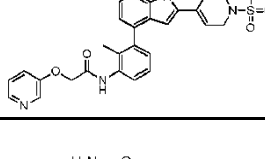
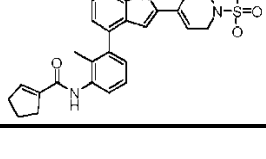
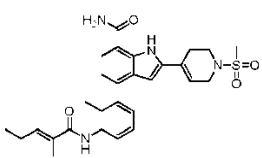
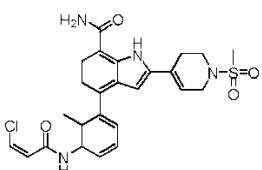
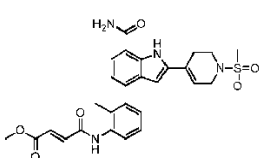
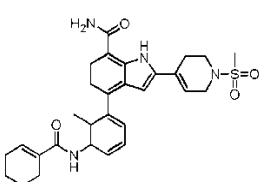
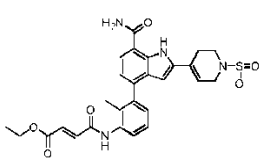
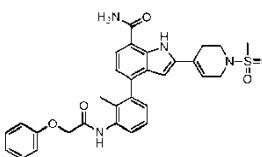
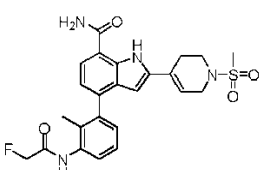
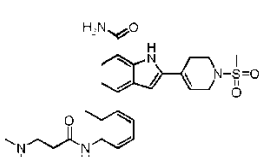
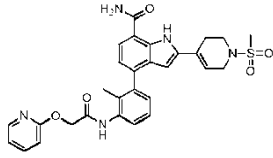
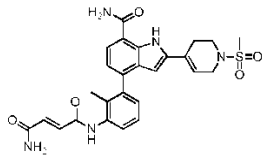
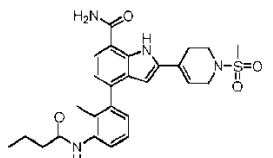
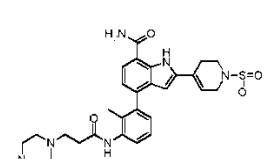
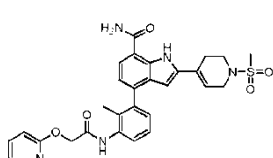
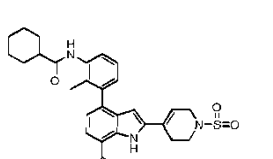
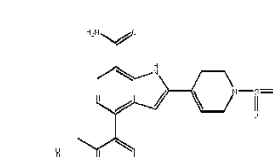
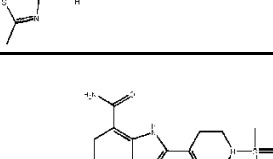
Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico (preparado usando J a partir del ácido 2-(bromometil)acrílico y clorhidrato de dimetilamina)		D.6.1	2.24 (d)	363		A
ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico (preparado usando J a partir del ácido 2-(bromometil)acrílico y morfolina)		D.6.2	2.27 (d)	405		A

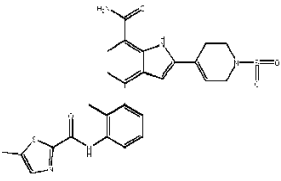
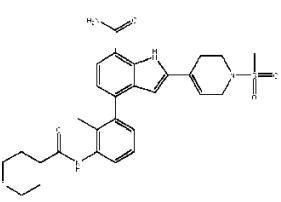
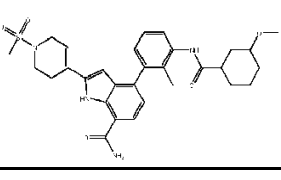
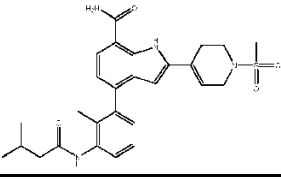
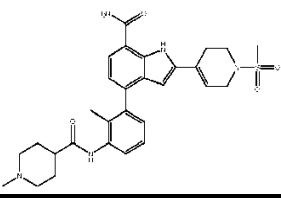
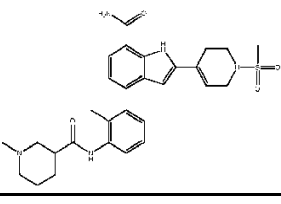
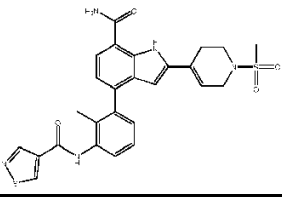
Tabla D.7 Ejemplos preparados a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.4.5) usando el procedimiento general D

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido (Z)-2-metilbut-2-enoico		D.7.1	0.73 (e)	507		A
clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico		D.7.2	0.57 (e)	536		A
ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico		D.7.3	0.59 (e)	564		B
ácido 2-cianoacético		D.7.4	0.66 (e)	492		A
ácido metacrílico		D.7.5	0.71 (e)	493		A
ácido acrílico		D.7.6	0.68 (e)	479		A
ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético		D.7.7	0.77 (e)	537		A

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 2-cloropropanoico		D.7.8	0.72 (e)	515		A
ácido (E)-but-2-enoico		D.7.9	0.71 (e)	493		A
ácido (Z)-4-amino-4-oxobut-2-enoico		D.7.10	0.62 (e)	522		A
ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.7.11	0.78 (e)	577		A
ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico		D.7.12	0.58 (e)	550		A
ácido 2-(4-cianofenoxi)acético		D.7.13	0.75 (e)	584		A
ácido 2-(piridin-3-iloxi)acético		D.7.14	0.58 (e)	560		A
ácido ciclopent-1-enocarboxílico		D.7.15	0.75 (e)	519		A

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido (<i>E</i>)-2-metilpent-2-enoico		D.7.16	0.78 (e)	521		A
ácido (<i>Z</i>)-3-cloroacrílico		D.7.17	0.70 (e)	513		A
ácido (<i>E</i>)-4-metoxi-4-oxobut-2-enoico		D.7.18	0.72 (e)	537		A
ácido ciclohex-1-enocarboxílico		D.7.19	0.78 (e)	533		A
ácido (<i>E</i>)-4-etoxi-4-oxobut-2-enoico		D.7.20	0.75 (e)	551		A
ácido 2-fenoxiacético		D.7.21	0.79 (e)	559		A
ácido 2-fluoroacético		D.7.22	0.66 (e)	485		A
ácido 3-(dimetilamino)propanoico		D.7.23	0.58 (h)	524		A

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 2-(piridin-2-iloxi)acético		D.7.24	0.69 (e)	560		A
ácido (E)-4-amino-4-oxobut-2-enoico		D.7.25	0.59 (e)	522		A
ácido 2-clorobutanoico		D.7.26	0.74 (e)	529		A
ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico		D.7.27	0.52 (e)	579		A
ácido 2-(piridazin-3-iloxi)acético		D.7.28	0.61 (e)	561		A
ácido ciclohexanocarboxílico		D.7.29	1.75 (e)	535		A
ácido 2-metilthiazol-4-carboxílico		D.7.30	0.75 (ae)	550		A
ácido ciclopentanocarboxílico		D.7.31	0.75 (ae)	521		A

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico		D.7.32	0.77 (ae)	550		A
ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico		D.7.33	0.65 (ae)	537		A
ácido 3-metoxiciclohexanocarboxílico		D.7.34	0.71 (ae)	565		A
ácido 3-metilbutanoico		D.7.35	0.73 (ae)	509		A
ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico		D.7.36	0.56 (ae)	550		A
ácido 1-metilpiperidina-3-carboxílico		D.7.37	0.57 (ae)	550		B
ácido isotiazol-4-carboxílico		D.7.38 [±]	0.67 (ae)	536		A

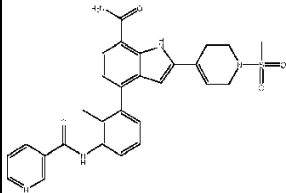
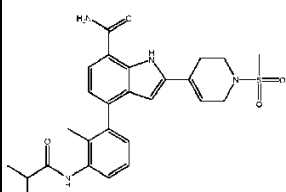
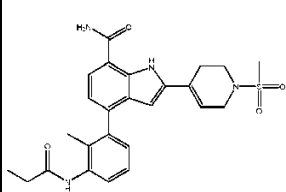
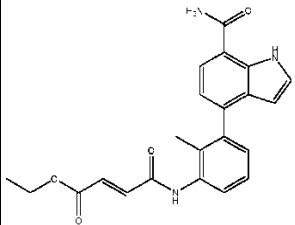
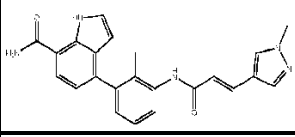
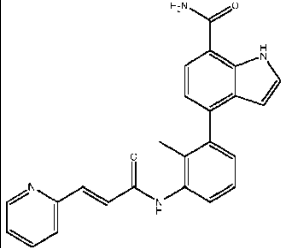
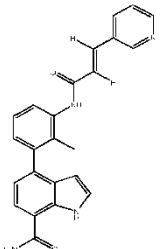
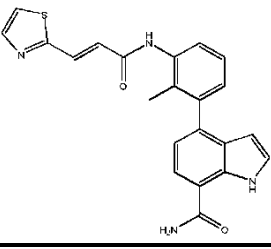
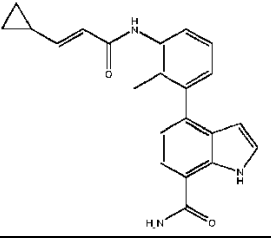
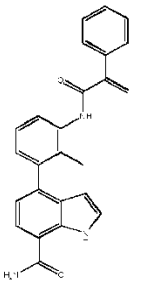
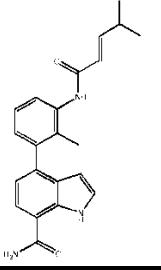
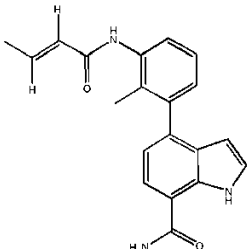
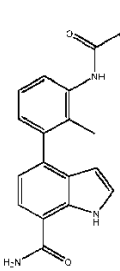
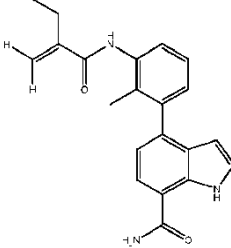
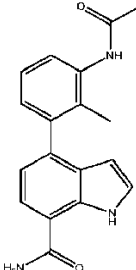
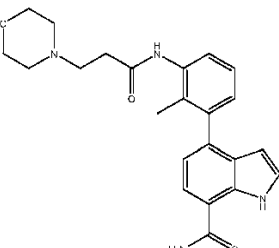
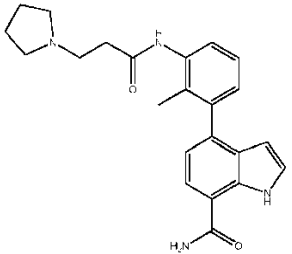
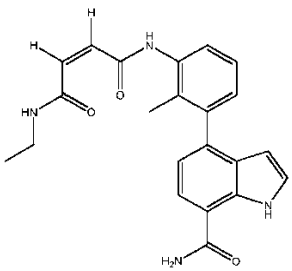
Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido nicotínico		D.7.39	0.59 (ae)	530		A
ácido isobutírico		D.7.40	0.69 (ae)	495		A
ácido propiónico		D.7.41	0.67 (e)	481		A
Ejemplo de referencia						

Tabla D.8 Compuestos elaborados a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° 16) usando el procedimiento general D.

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido (E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enoico		D.8.1	0.69 (ae)	392		A
ácido (E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico		D.8.2	0.62 (ae)	400		B
ácido (E)-3-(piridin-2-il)acrílico		D.8.3	0.55 (ae)	397		B

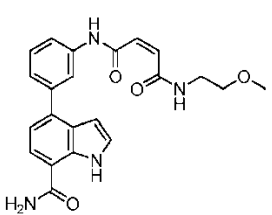
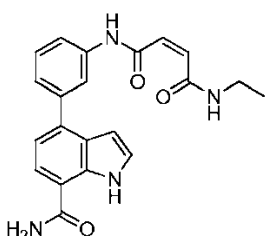
Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido (<i>E</i>)-3-(piridin-3-il)acrílico		D.8.4	0.53 (ae)	397		B
ácido (<i>E</i>)-3-(tiazol-2-il)acrílico		D.8.5	0.65 (ae)	403		B
ácido (<i>E</i>)-3-ciclopropilacrílico		D.8.6	0.69 (ae)	360		B
ácido 2-fenilacrílico		D.8.7	0.75 (ae)	396		B
ácido (<i>E</i>)-4-metilpent-2-enoico		D.8.8	0.74 (ae)	362		B

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido (E)-but-2-enoico		D.8.9	0.64 (ae)	334		B
ácido metacrílico		D.8.10	0.65 (ae)	334		C
ácido 2-metilenobutanoico		D.8.11	0.69 (ae)	348		C
ácido acético		D.8.12	0.56 (ae)	308		C
ácido 3-morfolinopropanoico		D.8.13 [±]	0.50 (ae)	407		C

Ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico		D.8.14	0.51 (ae)	391		C
ácido (Z)-4-(etilamino)-4-oxobut-2-enoico		D.8.15	0.62 (ae)	391		A

± Ejemplo de referencia

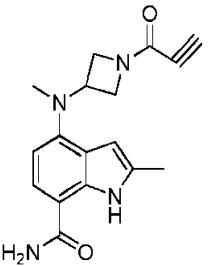
Tabla D.9 Ejemplos preparados a partir de ácido (Z)-4-((3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (Preparación N° 14) usando el procedimiento general D

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
2-metoxietilamina		D.9.1	1.42 (g)	407		B
etanamina		D.9.2	1.41 (g)	377		A

5 Tabla D.10. Ejemplos preparados a partir de ácido propiónico con una amina usando el procedimiento general D

10

15

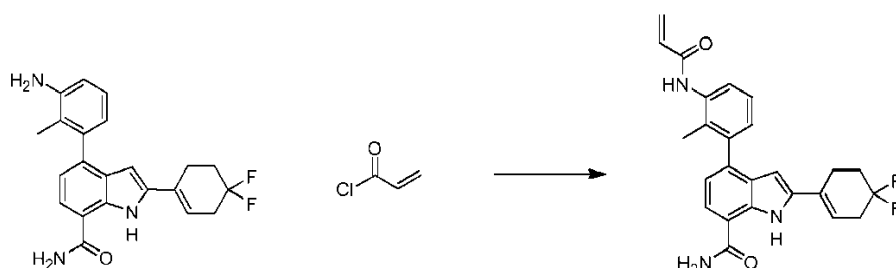
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con ácido metilborónico y G con HCl)		D.10.1	1.35 (at)	311	A

Procedimiento general E: Formación de una amida a partir de una amina y un haluro de ácido o un anhídrido

5 A una solución de una amina (1 a 3 equiv, preferentemente 1 a 3 equiv), opcionalmente como una sal de clorhidrato, en un solvente orgánico (como DCM, DCE, DMF, DMA, NMP, THF, Et₂O o 1,4-dioxano, preferentemente DMF, DMA o DCM) se le agrega una base (como TEA, DIEA o piridina; 1 a 4 equiv, preferentemente TEA o DIEA 1 a 3 equiv) y un haluro de ácido o anhídrido (1 a 4 equiv, preferentemente 1 a 4 equiv). La mezcla se enfría opcionalmente hasta 10 aproximadamente 0 °C antes de la adición de un haluro de ácido o anhídrido. La mezcla se deja en agitación a una temperatura de aproximadamente 0 a 60 °C (preferentemente de aproximadamente 0 a 50 °C) durante alrededor de 5 min a 20 h (preferentemente alrededor de 20 min a 2 h). La mezcla se neutraliza opcionalmente con AcOH. La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto final. La mezcla se filtra opcionalmente a través 15 de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente en ningún orden en particular con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, el 20 residuo de la concentración de la reacción se suspende en agua, se somete a ultrasonido y se recoge por filtración al vacío.

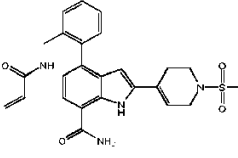
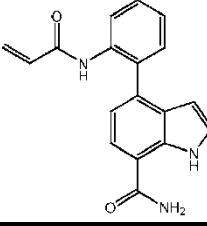
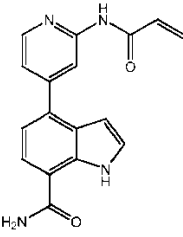
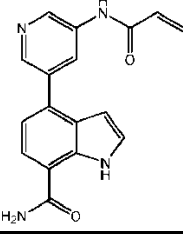
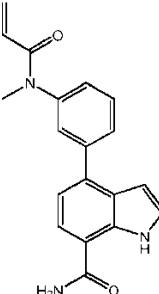
Ilustración del Procedimiento general E

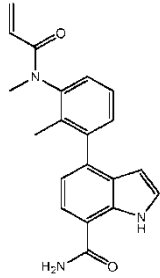
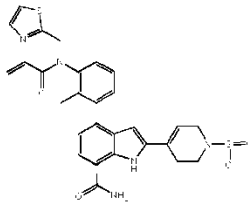
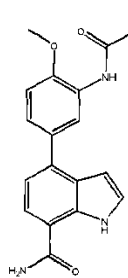
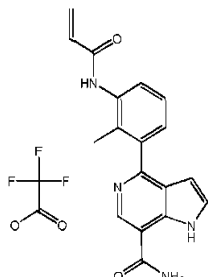
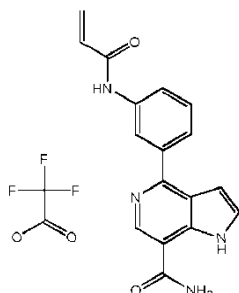
25 Ejemplo N° E.1. 4-(3-Acrlamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



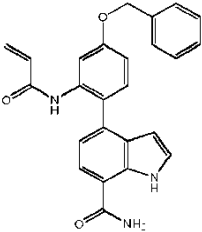
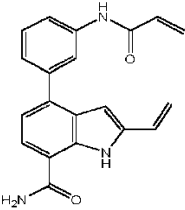
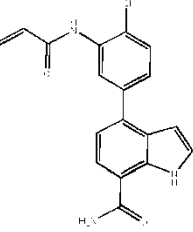
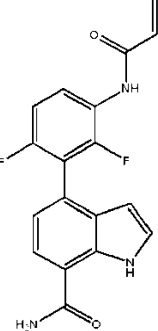
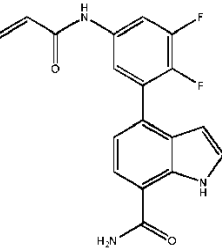
30 A un vial se le agregó 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.189 g, 0.496 mmol, Ejemplo N° 21) en DCM (5 mL) y DIEA (0.129 mL, 0.743 mmol). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó cloruro de acrililo (0.044 mL, 0.545 mmol) mientras se agitaba. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente en el transcurso de alrededor de 20 min, después se concentró y el residuo se suspendió en agua (30 mL). La suspensión se sometió a ultrasonido durante alrededor de 5 min, se filtró, se lavó 35 con agua y éter, y se secó al vacío. El producto crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó con heptano/EtOAc (0-100%) para proporcionar 4-(3-acrlamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.16 g, 74%); LC/MS (Tabla 1, Método g) R_t = 3.02 min; MS m/z: 436 (M+H)⁺. (BTK Cl₅₀ = A)

Tabla E.1. Ejemplos preparados a partir de cloruro de acrililo usando el procedimiento general E

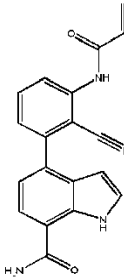
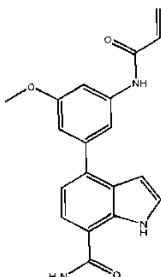
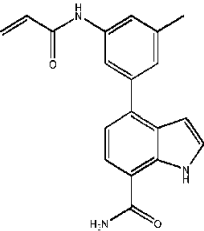
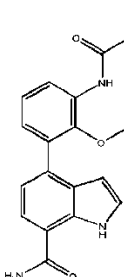
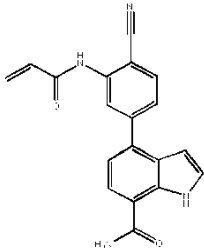
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método) 1,	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de 4-(2-(aminometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 18 y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [JW] y G con HCl		E.1.1	1.47 (f)	479	A
4-(2-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.5.1)		E.1.2	1.32 (f)	306	C
4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.5.3)		E.1.3	0.96 (f)	307	A
4-(5-aminopiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.5.4)		E.1.4	0.90 (f)	307	A
4-(3-(metilamino)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo- <i>N</i> -metilanilina)		E.1.5	1.41 (f)	320	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(2-metil-3-(metilamino)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo- <i>N</i> ,2-dimetilanilina [Beta Pharm])		E.1.6	1.45 (f)	334	B
4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° H.2.1)		E.1.7	1.75 (g)	576	A
4-(3-amino-4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 5-bromo-2-metoxianilina)		E.1.8	0.63 (ae)	336	B
4-(3-amino-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 9 y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks])		E.1.9	1.94 (d)	321	A
4-(3-amino-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 9 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina)		E.1.10	2.04 (d)	307	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando B de la preparación N° 27 y (R)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, N con Cs ₂ CO ₃ , G con HCl, y O)		E.1.11*	1.27 (f)	472	A
4-(3-amino-4-(benciloxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 2 y la preparación N° 34)		E.1.12	3.18 (d)	412	C
4-(3-amino-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando R a partir de la preparación N° Q.1, A a partir de la preparación N° P.1)		E.1.13	2.79 (d)	419	B
4-(3-amino-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 2 y preparación N° 35)		E.1.14	2.80 (o)	412	C
4-(3-amino-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando S a partir de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzene con BBr ₃ , Q a partir de tiazol-2-ilmetanol, R con Fe, P con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), y A a partir de la preparación N° 2)		E.1.15	2.77(d)	419	B
4-(2-amino-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y preparación N° R.1)		E.1.16	2.77(d)	419	C

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(2-amino-4-(benciloxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando R de la preparación N° 36 con Fe, y A a partir de la preparación N° P.1)		E.1.17	3.29 (d)	412	C
4-(3-aminofenil)-2-etil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° 20, paso C)		E.1.18	2.93 (d)	332	A
4-(3-amino-4-clorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 5-bromo-2-cloroanilina)		E.1.19	0.67 (ae)	340	A
4-(3-amino-2,6-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-2,4-difluoroanilina)		E.1.20	0.62 (ae)	342	A
4-(5-amino-2,3-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-4,5-difluoroanilina)		E.1.21	0.66 (ae)	342	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 5-bromo-2,4-difluoroanilina)		E.1.22	0.62 (ae)	342	A
4-(3-amino-4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 5-bromo-2-fluoroanilina)		E.1.23	0.62 (ae)	324	A
4-(5-amino-2-clorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-4-cloroanilina)		E.1.24	0.65 (ae)	340	A
4-(3-amino-4-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 5-bromo-2-metilanilina)		E.1.25	0.63 (ae)	320	A
4-(3-amino-5-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-3-cianoanilina)		E.1.26	0.63 (ae)	331	B

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(3-amino-2-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-2-cianoanilina)		E.1.27	0.58 (ae)	331	B
4-(3-amino-5-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-5-metoxianilina)		E.1.28	0.63 (ae)	336	B
4-(3-amino-5-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-5-metilaniлина)		E.1.29	0.65 (ae)	320	B
4-(3-amino-2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-2-metoxianilina)		E.1.30	0.63 (ae)	336	B
4-(3-amino-4-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 2-amino-4-bromobenzonitrilo)		E.1.31	0.59 (ae)	331	A

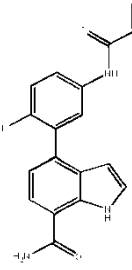
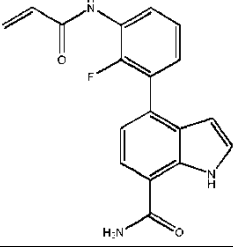
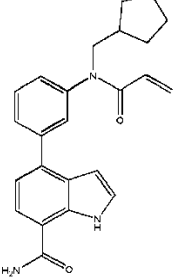
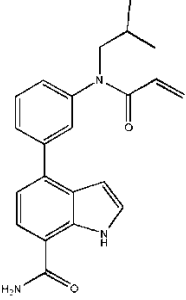
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(5-amino-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-4-fluoroanilina)		E.1.32	0.63 (ae)	324	B
4-(3-amino-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° P.1 y 3-bromo-2-fluoroanilina)		E.1.33	0.62 (ae)	324	A
4-(3-(<i>N</i> -(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando H a partir de la preparación N° A.1 y ciclopentanocarbaldehído)		E.1.34	0.79 (ae)	388	C
4-(3-(<i>N</i> -(isobutilacrilamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando H a partir de la preparación N° A.1 e isobutiraldehído)		E.1.35	0.75 (ae)	362	B

Tabla E.2 Ejemplos preparados a partir de 4-(3-aminofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparación N° A.1) usando el procedimiento general E

5

10

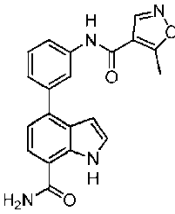
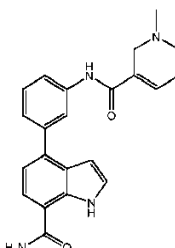
Cloruro de ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
cloruro de 5-metilisoxazol-4-carbonilo		E.2.1	2.61 (c)	361	C
clorhidrato de cloruro de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonilo [J. Med. Chem., 1980, 23 (8) 865]		E.2.2	1.36 (f)	375	C

Tabla E.3. Ejemplos preparados a partir de 4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.4.2) usando el procedimiento general E

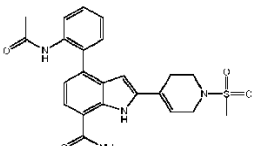
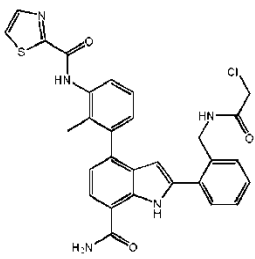
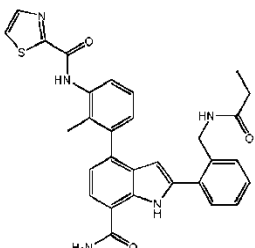
Cloruro de ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
cloruro de acetilo		E.3.1	1.41 (f)	453	B

Tabla E.4 Ejemplos preparados a partir de N-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo N° 1) usando el procedimiento general E

Cloruro de ácido o anhídrido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
cloruro de 2-cloroacetilo		E.4.1	3.17 (d)	558	B
cloruro de propionilo		E.4.2	3.10 (d)	538	C

Cloruro de ácido o anhídrido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
anhídrido acético		E.4.3	3.01(d)	524		B

Tabla E.5 Ejemplos preparados a partir de *N*-(3-(3-amino-7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Preparación N° 7) usando el procedimiento general E

Cloruro de ácido o anhídrido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
cloruro de 2-cloroacetilo		E.5.1	2.79 (d)	468		C

5 Tabla E.6. Ejemplos preparados a partir de carbonato-clorhidato de etilo usando el procedimiento general E

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
2-(2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° G.1)		E.6.1	2.74 (o)	534		A
4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° G.1.1)		E.6.2	2.82 (o)	548		A

Tabla E.7 Ejemplos preparados a partir de cloruro de 2-oxopropanoilo (preparado a partir de ácido pirúvico y éter 1,1-diclorodimetílico [Synthesis, 1975,3 163-164]) usando el procedimiento general E

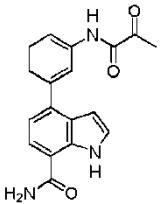
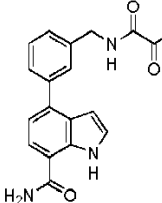
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(3-aminofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparación N° A.1)		E.7.1	1.47 (g)	322	B
4-(3-(aminometil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de clorhidrato de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina con 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Preparación N° 2])		E.7.2	1.41 (g)	336	B

Tabla E.8 Ejemplos preparados a partir de cloruro de acetilo usando el procedimiento general E

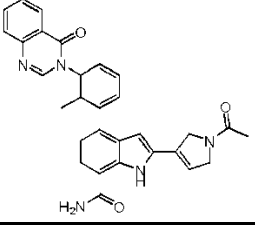
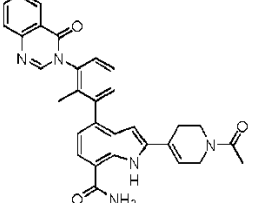
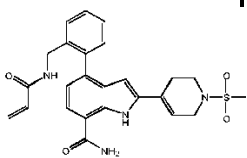
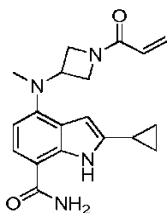
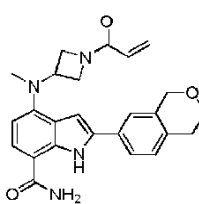
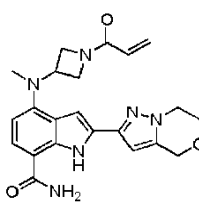
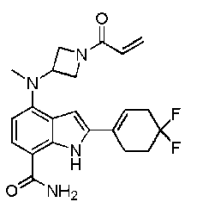
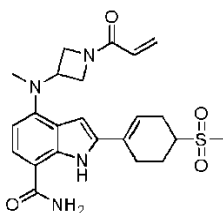
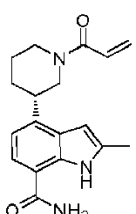
Cloruro de ácido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
2-(2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° G.1)		E.8.1	2.72 (d)	504	A
4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° G.1.1)		E.8.2	1.78 (a)	518	A

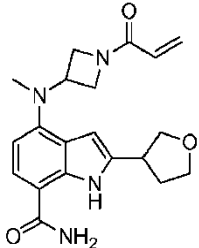
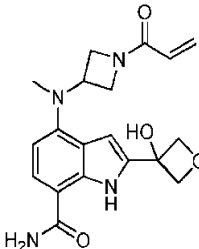
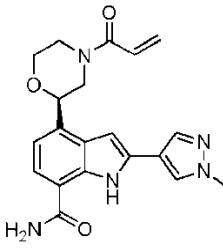
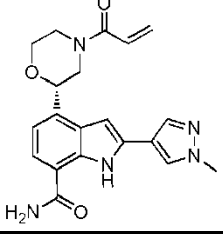
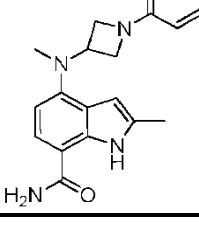
Tabla E.9. Ejemplos preparados a partir de cloruro de acrililo con una amina usando el procedimiento general E

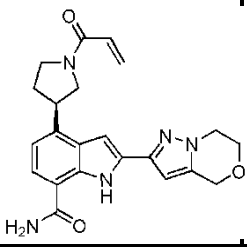
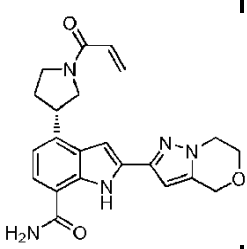
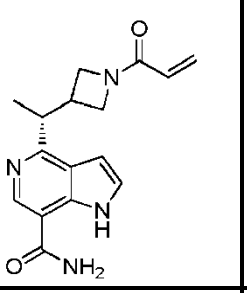
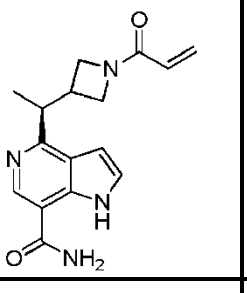
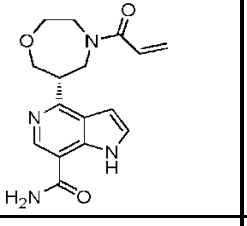
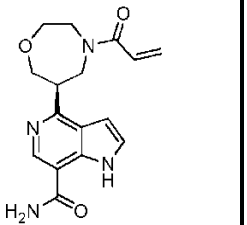
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de 4-(2-(aminometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 18 con 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [JW] y G con HCl)		E.9.1	1.47 (f)	479	A

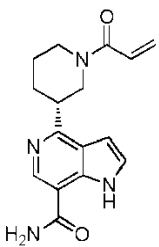
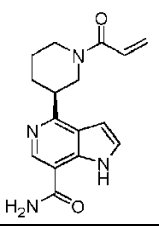
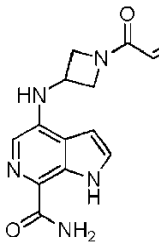
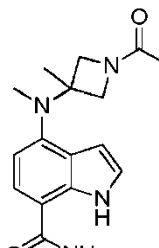
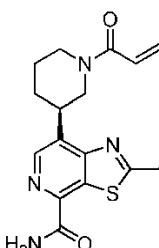
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con ácido ciclopropilborónico y G con HCl)		E.9.2	1.38 (aa)	339	A
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 2-(isocroman-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano [preparado usando P y 7-bromoisocroman] y G con HCl)		E.9.3	1.44 (aa)	431	A
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando P a partir de la preparación N° 40, paso A con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A con la preparación N° 44, C con LiOH, D con NH ₄ Cl y G con HCl)		E.9.4	1.46 (a)	421	A
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano [Syngene] y G con HCl)		E.9.5	1.53 (aa)	415	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)ciclohex-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonyl)ciclohex-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (WO2005/73206 A1) y G con HCl)		E.9.6	1.44 (ab)	457	A
clorhidrato de (S)-2-metil-4-(piperidín-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando X a partir de la preparación N° 39 con LiOH, D con NH ₄ Cl, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 5) y G con HCl)		E.9.7	1.58 (a)	312	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de (<i>R</i>)-2-metil-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando X de la preparación N° 39 con LiOH, D con NH ₄ Cl, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 5) y G con HCl)		E.9.8	1.64 (a)	312	A
4-(azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina y G con HCl)		E.9.10	1.22 (at)	461	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3- <i>b</i>]piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con ácido (7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3- <i>b</i>]piridin-3-il)borónico [Anichem] y G con HCl)		E.9.11	1.48 (au)	432	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando P a partir de 7-bromocromano [Arkpharm] con bis(pinacolato)diboro, A con la preparación N° 40 y G con HCl)		E.9.12	1.51 (av)	431	A
4-((azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando G a partir de la preparación N° 48 con HCl)		E.9.13	1.60 (aw)	475	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y G con HCl)		E.9.14	1.51 (aw)	379	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
diclorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 3-((7-carbamoil-2-yodo-1 <i>H</i> -indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharminc] y G con HCl)		E.9.15	1.37 (av)	432	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y G con HCl)		E.9.16	1.28 (be)	379	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y G con HCl)		E.9.17	1.12 (av)	458	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol y G con HCl)		E.9.18	1.29 (av)	393	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con 1,1-dióxido de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -tiopirano [JWpharmlab], L con Pd/C y G con HCl)		E.9.19	1.41 (aw)	431	A
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando J a partir de 1-yodopropano con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina [Arkpharminc], A a con preparación N° 40, L con Pd/C y G con HCl)		E.9.20	1.10(av)	424	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparación N° 41)		E.9.21	1.28 (av)	369	A
2,2,2-trifluoroacetato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(3-hidroxi-etán-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando X a partir de la preparación N° 42 con KOH, D con NH ₄ Cl y G con TFA)		E.9.22 [±]	1.18 (ay)	372	B
clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolín-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando Y a partir de la preparación N° 43, A con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [Arkpharm], O , separación quiral (Tabla 2, Método 4) y G con HCl)		E.9.23	1.40 (a)	380	A
clorhidrato de (<i>S</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolín-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando Y a partir de la preparación N° 43, A con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [Arkpharm], O , separación quiral (Tabla 2, Método 4) y G con HCl)		E.9.24	1.36(a)	380	A
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con ácido metilborónico y G con HCl)		E.9.25	1.30 (az)	313	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-2-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando P a partir de la preparación N° Y.1 con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A a con la preparación N° 44, separación quiral (Tabla 2, Método 6), C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.26	1.58 (ba)	406	A
(S)-2-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando P a partir de la preparación N° Y.1 con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A con la preparación N° 44, separación quiral (Tabla 2, Método 6), C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.27	1.58 (ba)	406	A
(R)-4-(1-(azetidín-3-il)etil)-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando AA a partir de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [JWpharm] con <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida, W con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)), A con la preparación N° 37, L con Pd/C, C con LiOH, D con NR ₄ Cl, separación quiral (Tabla 2, Método 7) y G con HCl)		E.9.28	1.03 (a)	299	A
(S)-4-(1-(azetidín-3-il)etil)-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando AA a partir de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [JWpharm] con <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida, W con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)), A con la preparación N° 37, L con Pd/C, C con LiOH, D con NR ₄ Cl, separación quiral (Tabla 2, Método 7) y G con HCl)		E.9.29	0.99 (a)	299	B
4-((R)-1,4-oxazepan-6-il)-7,7a-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando C a partir de la preparación N° AH.1 con LiOH, D con NR ₄ Cl, L con Pd(OH) ₂ , separación quiral (Tabla 2, Método 8) y G con HCl)		E.9.30	0.97	315 (a)	A
4-((S)-1,4-oxazepan-6-il)-7,7a-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando C a partir de la preparación N° AH.1 con LiOH, D con NR ₄ Cl, L con Pd(OH) ₂ , separación quiral (Tabla 2, Método 8) y G con HCl)		E.9.31	0.97 (as)	315	C

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de (<i>R</i>)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando Z a partir de la preparación N° AB.1, separación quiral (Tabla 2, Método 9) y G con HCl)		E.9.32	1.04 (as)	299	A
clorhidrato de (<i>S</i>)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando Z a partir de la preparación N° AB.1, separación quiral (Tabla 2, Método 9) y G con HCl)		E.9.33	1.04 (a)	299	B
4-(azetidín-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando O a partir de la preparación N° AD.1, T con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharm] y G con HCl)		E.9.34	1.10 (ba)	286	A
3-((7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(metil)amino)-3-metilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparada usando T a partir de la preparación N° 1, paso C y 3-amino-3-metilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [AKSCI], J con CH ₃ I, X con LiOH, D con NR ₄ Cl y G con HCl)		E.9.35	1.47 (a)	313	A
(<i>R</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7-(piperidin-3-il)tiázolo[5,4- <i>c</i>]piridina-4-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 46 con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 10) y G con HCl)		E.9.36 [±]	1.62 (as)	397	A

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(S)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7-(piperidin-3-il)tiazolo[5,4- <i>c</i>]piridina-4-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 46 con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 10) y G con HCl)		E.9.37 [±]	1.60 (as)	397	A
(S)-4-(1,4-oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando AA con 6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharm] y 1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida, A con la preparación N° P.1, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 11) y G con HCl)		E.9.38	1.34 (a)	314	A
(<i>R</i>)-4-(1,4-oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando AA con 6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharm] y 1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida, A con la preparación N° P.1, L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 11) y G con HCl)		E.9.39	1.33 (a)	314	C
(S)-2-metil-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 3) a partir de la preparación N° 38, C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.40*	1.52 (ba)	298	B
(<i>R</i>)-2-metil-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 3) a partir de la preparación N° 38, C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.41*	1.60 (ba)	298	B

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-((1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Anthem] con 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharm], separación quiral (Tabla 2, Método 13) y G con HCl)		E.9.42	1.39 (ba)	311	B
4-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Anthem] con 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Arkpharm], separación quiral (Tabla 2, Método 13) y G con HCl)		E.9.43	1.40 (ba)	311	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 14) a partir de la preparación N° AE.1 y G con HCl)		E.9.44	1.31 (ba)	328	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 14) a partir de la preparación N° AE.1 y G con HCl)		E.9.45	1.29 (ba)	328	C
4-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 14) a partir de la preparación N° AE.1 y G con HCl)		E.9.46	1.34 (ba)	328	C

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 14) a partir de la preparación N° AE.1 y G con HCl)		E.9.47	1.30 (ba)	328	B
clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° Y.1 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [Arkpharm], separación quiral (Tabla 2, Método 17) C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.48	1.39 (a)	364	A
(<i>S</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° Y.1 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [Arkpharm], separación quiral (Tabla 2, Método 17) C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.9.49	1.50 (ba)	364	B
clorhidrato de 4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-aminociclopentil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando C a partir de la preparación N° 47 con LiOH, D con NH ₄ Cl y G con HCl)		E.9.50	1.43(a)	298	A
(<i>S</i>)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando A a partir del Ejemplo N° 29, paso A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo, O , L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 18) y G con cloruro de acetilo)		E.9.51	1.42 (ba)	299	B

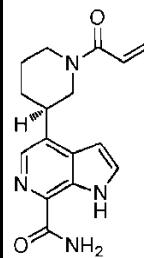
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-4-(piperidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando A a partir del Ejemplo N° 29, paso A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo, O , L con Pd/C, separación quiral (Tabla 2, Método 18) y G con cloruro de acetilo)		E.9.52	1.43 (ba)	299	B
± Ejemplo de referencia					

Tabla E.9.1. Ejemplos preparados a partir de cloruro de acrililo con una amina usando el procedimiento general E

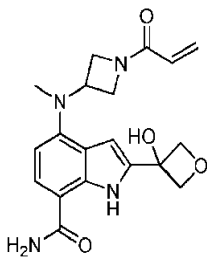
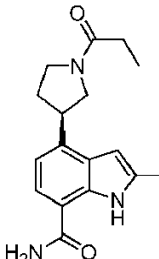
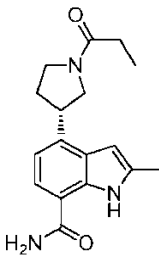
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H ₂ O +H) ⁺	Btk Cl ₅₀
2,2,2-trifluoroacetato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(3-hidroxi-3-etil-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando X a partir de la preparación N° 42 con KOH, D con NH ₄ Cl y G con TFA)		E.9.1.1 [±]	1.18 (ay)	353	B
± Ejemplo de referencia					

Tabla E.10. Ejemplos preparados a partir de cloruro de propionilo con una amina usando el procedimiento general E

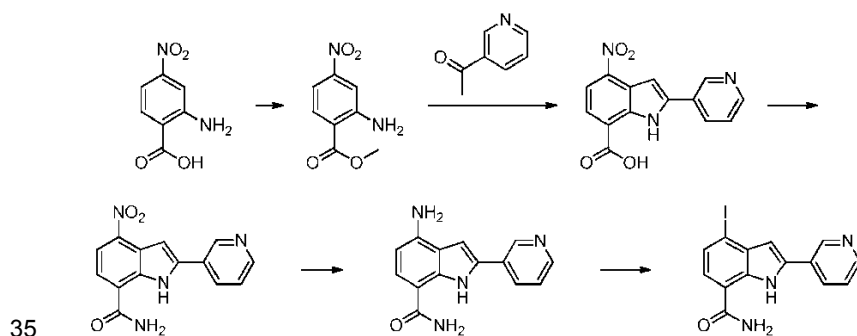
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-2-metil-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 12) a partir de la preparación N° 38, C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.10.1	1.64 (ba)	300	B
(S)-2-metil-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando separación quiral (Tabla 2, Método 12) a partir de la preparación N° 38, C con LiOH, D con NH ₃ y G con HCl)		E.10.2	1.63 (ba)	300	B

Procedimiento general F: Formación de una 4-yodoindol-7-carboxamida

A una solución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (preferentemente 1 equiv) en MeOH se le agrega lentamente ácido sulfúrico concentrado (preferentemente 1 equiv). La solución resultante se calienta a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 3 días. Después de enfriar, la reacción se neutraliza por adición de solución acuosa de NaOH hasta pH~10. La reacción se extrae con EtOAc, se seca en sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. A este producto intermedio (preferentemente 1 equiv) se le agrega una metilcetona (1-2 equiv, preferentemente 2 equiv) y un solvente orgánico (preferentemente dimetilsulfóxido). La reacción se enfría hasta aproximadamente -15 °C. Se agrega una base (preferentemente *tert*-butóxido de potasio 2 equiv). Después de agitar durante alrededor de 2.5 h a temperatura ambiente, la reacción se detiene con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se agita durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtra, se lava con agua y el sólido se seca en alto vacío. A este producto intermedio (preferentemente 1 equiv) se le agrega hexafluorofosfato (V) de ((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (preferentemente 2 equiv), hidroxibenzotriazol hidratado (preferentemente 2 equiv), cloruro de amonio (preferentemente 1.5 equiv) y un solvente orgánico (preferentemente DMF). Se agrega una base orgánica (preferentemente diisopropiltilamina, 4 equiv). La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y EtOAc, y se recoge. A este producto intermedio (preferentemente 1 equiv) se le agrega un solvente orgánico (preferentemente MeOH), y la solución se purga con nitrógeno. A esta solución se le agrega paladio al 10% sobre carbón (preferentemente 0.1 equiv). La suspensión resultante se trata con hidrógeno (30 psi). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la reacción se filtra y los sólidos se enjuagan con MeOH. El filtrado se concentra. Se agrega una solución de nitrito de sodio (preferentemente 2.2 equiv) en agua a una suspensión helada de este producto intermedio (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (preferentemente MeCN) y HCl 2 N (preferentemente 5.4 equiv) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -5 °C. Después de agitar durante alrededor de 30 min, se agrega una solución fría de yoduro de potasio acuoso (preferentemente 2.5 equiv) a la reacción y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min. La reacción se calienta hasta aproximadamente 85 °C durante alrededor de 5 min. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH 8. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (preferentemente gel de sílice, éter de petróleo) para dar el compuesto deseado.

30 Ilustración del Procedimiento general F

Ejemplo de referencia N° F.1: 4-Yodo-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



A una solución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (102 g, 560 mmol) en MeOH (1.5 L) se le agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (0.030 L, 560 mmol). La solución resultante se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 3 días. Después de enfriar, el producto se neutralizó por adición de solución acuosa de NaOH hasta pH~10. El producto crudo se extrajo con EtOAc, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-amino-4-nitrobenzoato de metilo (100 g, 91%). LC/MS (Tabla 1, Método **ar**) $R_t = 1.85$ min; MS m/z 197.1 (M+H)⁺. A una porción de este material (25 g, 127 mmol) y 1-(piridin-3-il)etanona (30.9 g, 255 mmol) en dimetilsulfóxido (150 mL) a aproximadamente -15 °C se le agregó *tert*-butóxido de potasio (28.6 g, 255 mmol). Después de agitar durante alrededor de 2.5 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se agitó durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar ácido 4-nitro-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico (22.4 g, 34%). LC/MS (Tabla 1, Método **ab**) $R_t = 1.50$ min; MS m/z 284.1 (M+H)⁺. A una mezcla de este material (26.9 g, 95 mmol), hexafluorofosfato (V) de ((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (99 g, 190 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (29.1 g, 190 mmol) y cloruro de amonio (7.62 g, 142 mmol) en DMF (150 mL) se le agregó diisopropiltilamina (66.3 mL, 380 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en 1000 mL de agua y el precipitado se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se recogió para proporcionar 4-nitro-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (17.48 g, 56%). LC/MS (Tabla 1, Método **ar**) $R_t = 1.44$ min; MS m/z 283.1 (M+H)⁺. A una solución en agitación purgada con nitrógeno de este material (17.5 g,

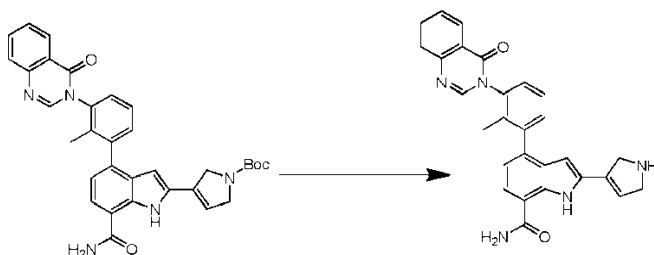
52.6 mmol) en MeOH (1.5 L) se le agregó paladio al 10% sobre carbón (5.60 g, 5.26 mmol). La suspensión resultante se trató con hidrógeno (30 psi). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la reacción se filtró y los sólidos se enjuagaron con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 4-amino-2-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (10 g, 75%). LC/MS (Tabla 1, Método ar) $R_t = 1.10$ min; MS m/z 253.1 (M+H)⁺. Se agregó una solución de nitrito de sodio (7.82 g, 113 mmol) en agua (20 mL) a una suspensión helada de este material (13 g, 51.5 mmol) en MeCN (150 mL) y ácido clorhídrico 2 N (188 mL, 376 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -5 °C. Después de agitar durante alrededor de 30 min, se agregó a la reacción una solución fría de yoduro de potasio acuoso (21.4 g, 129 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min. La reacción se calentó en un baño de agua (85 °C) durante 5 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH 8. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, éter de petróleo) para proporcionar 4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (2.0 g, 9%). LC/MS (Tabla 1, Método ab) TR = 1.88 min; MS m/z 364.0 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Procedimiento general G: Escisión ácida de una amina protegida con Boc

A una solución de una *N*-Boc amina (1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, DCE, 1,4-dioxano, EtOAc o MeOH, preferentemente DCM, EtOAc o 1,4-dioxano) se le agrega un ácido (como TFA o HCl, preferentemente TFA; 2 a 35 equiv, preferentemente 15 a 25 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 20 a 60 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 1 a 6 h). Opcionalmente, se puede agregar más ácido (2 a 35 equiv, preferentemente 20 a 25 equiv) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 15 a 60 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 1 a 6 h). Si hay un sólido presente en la mezcla, la mezcla se puede filtrar opcionalmente y el sólido lavar con un solvente orgánico como 1,4-dioxano o Et₂O. El sólido resultante se seca después opcionalmente a presión reducida para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la mezcla se puede concentrar opcionalmente al vacío para dar el compuesto final. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

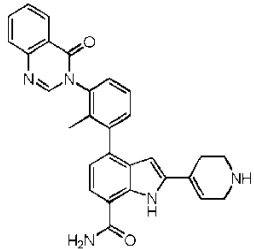
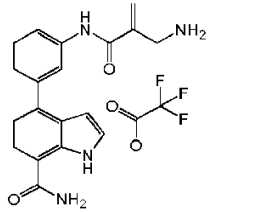
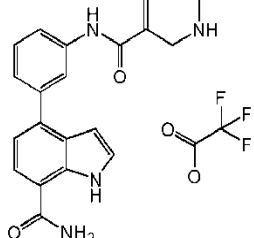
Ilustración del Procedimiento general G

Ejemplo N° G.1. 2-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida



A una solución de 3-(7-carbamoyl-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (0.6 g, 1 mmol, Preparación N° 15) en EtOAc (20 mL) se le agregó HCl/EtOAc a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración como una sal y se secó para dar clorhidrato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.5 g, 94%). LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.39 min; MS m/z : 462 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = A).

Tabla G.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general G

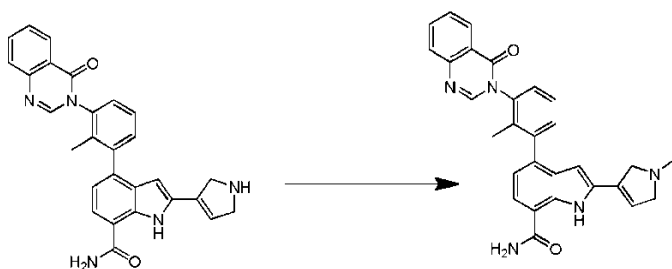
N-Boc amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(7-carbamoyl-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (Preparación N° 2)		G.1.1	2.13 (o)	476	A
(2-((3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)fenil)carbamoyl)alil)carbamato de di- <i>tert</i> -butilo (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrilico y iminodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo, D a partir de la preparación N° A.1)		G.1.2	2.17 (d)	335	A
(2-((3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)fenil)carbamoyl)alil)-(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrilico y metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, D a partir de la preparación N° A.1)		G.1.3	2.20 (d)	349	A

Procedimiento general H: Aminación reductora de un aldehído o una cetona con una amina primaria o secundaria

- 5 Un aldehído o una cetona (preferentemente 1.0 equiv a 1.3 equiv) y una amina o sal de amina (preferentemente 1.0 a 2.2 equiv) se agregan a un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos (como DCM, DCE o MeOH, o una mezcla de DCE y MeOH, preferentemente DCE, MeOH o MeOH/DCM 1:1) a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C (preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente). Si se usa una sal de amina, entonces se agrega opcionalmente una base de amina (como TEA o DIEA, 1.0 a 2.2 equiv).
- 10 Se agrega opcionalmente AcOH (0.1 equiv a 5.0 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1 a 90 min (preferentemente de 5 a 30 min). Se agrega un reductor (como NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, MP-cianoborohidruro de Biotage™, 0.5 a 5.0 equiv, preferentemente 2.5-3.0 equiv de NaBH(OAc)₃), como un sólido o como una solución en un solvente orgánico (como DCM, DCE o MeOH, o una mezcla de DCE y MeOH). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min a 72 h (preferentemente de 1 a 24 h). La mezcla cruda se puede concentrar a presión reducida u opcionalmente particionar entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl o Na₂SO₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general H

- 25 **Ejemplo N° H.1. 2-(1-Metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida**



A una solución de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (50 mg, 0.1 mmol, Ejemplo N° G.1) en MeOH (1 mL) se le agregó (CH₂O)_n (1.6 mg, 0.054 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de N₂, se le agregó NaBH(OAc)₃ (60 mg, 0.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep para dar 2-(1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 32%): LC/MS (Tabla 1, Método o) TR = 2.05 min; MS m/z: 476 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ A).

Tabla H.1 Ejemplos preparados a partir de 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo N° G.1.1) usando el procedimiento general H

Aldehído	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
paraformaldehído		H.1.1	2.08 (o)	490		A

Tabla H.2 Ejemplos preparados a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° A.4.5) usando el procedimiento general H

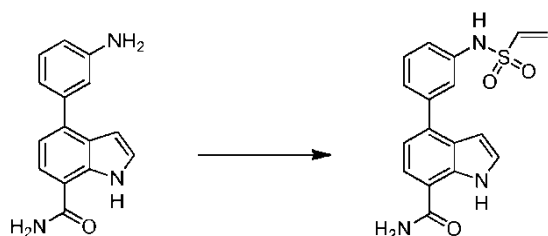
Aldehído	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
tiazol-2-carbaldehído		H.2.1	1.74 (g)	522		A

Procedimiento general I: Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo

A un matraz se le agrega una amina (1.0 equiv), opcionalmente con una sal de clorhidrato, un solvente o mezcla de solventes (como DCM, DCE, EtOAc, THF, 1,4-dioxano, piridina, DME, o piridina/DCM, preferentemente THF, opcionalmente con una base (como TEA, DIEA, preferentemente DIEA; 1 a 5 equiv, preferentemente 1-2 equiv) y un cloruro de sulfonilo (0.9 a 2.0 equiv, preferentemente 1.0 a 1.25 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 80 °C (preferentemente de aproximadamente 0 a 35 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 5 a 16 h). La mezcla se puede concentrar opcionalmente al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general I**Ejemplo N° 1.1: 4-(3-(Vinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida**

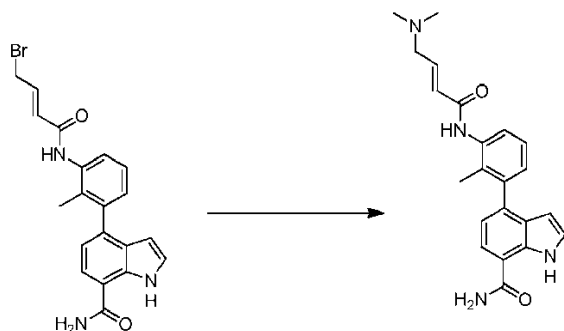
5



10 A una mezcla de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.11 g, 0.438 mmol, Preparación N° A.1), THF (4 mL) y DIEA (0.152 mL, 0.876 mmol) a aproximadamente 0 °C (baño de hielo) se le agregó cloruro de etenosulfonilo (0.058 g, 0.460 mmol, FCH Group). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante alrededor de 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua (2 x) y solución saturada de cloruro de sodio, y se pasó a través de un separador de fases Biotage. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con éter (3 x, sometiéndolo a ultrasonido después de cada adición de éter). El sólido se secó toda la noche a presión reducida a 75 °C para proporcionar 4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (29 mg, 19%): LC/MS (Tabla 1, Método c) TR = 2.34 min; MS *m/z* 342 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

20 Procedimiento general J: Sustitución de un haluro de alquilo con una amina nucleófila

Se carga un balón con un haluro de alquilo, (preferentemente 1 equiv) y un solvente orgánico (como THF, MeCN, DMF, DMA, NMP o DMSO; preferentemente THF o MeCN). Al matraz se le agregan, en ningún orden en particular, la amina nucleófila (1 a 25 equiv, preferentemente 1.2-20 equiv) y opcionalmente una base (como LiHMDS, NaH, K₂CO₃, NaHMDS, NaOt-Bu, KHMDS o KOt-Bu, preferentemente ninguna, NaH o K₂CO₃; 1 a 5 equiv, preferentemente 1-3 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 0 a 40 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 3 a 20 h). La mezcla se puede concentrar opcionalmente al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, el residuo de la concentración de la mezcla de reacción se puede suspender en agua, someter a ultrasonido y recoger por filtración al vacío.

Ilustración del Procedimiento general J**40 Ejemplo N° J.1: (E)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida**

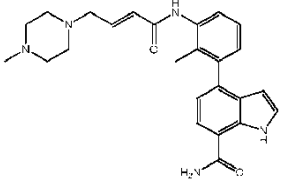
45 A una solución de (E)-4-(3-(4-bromobut-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (1.4 g, 3.40 mmol, preparada usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° 16) y

cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo [J.Org.Chem. 2011, 76, 4467] en THF (24 mL) a 0 °C se le agregó dimetilamina 2 M en THF (34.0 mL, 67.9 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se agregó agua (15 mL) al residuo. La suspensión se sometió a ultrasonido durante alrededor de 20 min a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH/DCM (0-15%) para proporcionar el producto crudo (0.650 g). El producto crudo se disolvió en DMA (5 mL) y se le agregó agua (100 mL) mientras se agitaba durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con agua (50 mL × 3) y se secó a presión reducida para proporcionar (E)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.40 g, 31%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.05 min; MS *m/z* 377 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ B)

10

Tabla J.1 Ejemplos preparados a partir de una (E)-4-(3-(4-bromobut-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° 16) y cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo [J.Org.Chem. 2011, 76, 4467] usando el procedimiento general J

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
piperidina		J.1.1	1.13 (f)	417		B
(tetrahidrofuran-2-il)metanamina		J.1.2	1.13 (f)	433		B
2-metoxietanamina		J.1.3	1.09 (f)	407		C
ciclopropanamina		J.1.4	1.09 (f)	389		B
morfolina		J.1.5	1.06 (f)	419		C

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
1-metilpiperazina		J.1.6 [±]	1.14 (f)	432	C
± Ejemplo de referencia					

5 **Tabla J.2 Ejemplo preparado a partir de (E)-4-(3-(4-bromobut-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (preparada usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (Ejemplo de referencia N° 2) y cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo [J.Org.Chem. 2011, 76, 4467] usando el procedimiento general J**

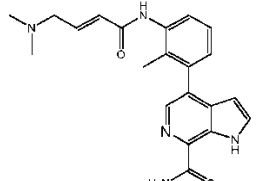
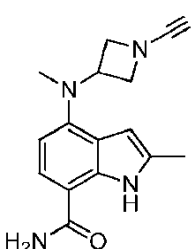
Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
dimetilamina		J.2.1	0.70 (g)	378	B

Tabla J.3 Ejemplo preparado a partir de bromuro cianico con una amina usando el procedimiento general J

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
clorhidrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 40 con ácido metilborónico y G con HCl)		J.3.1*	1.39 (at)	284	B
± Ejemplo de referencia					

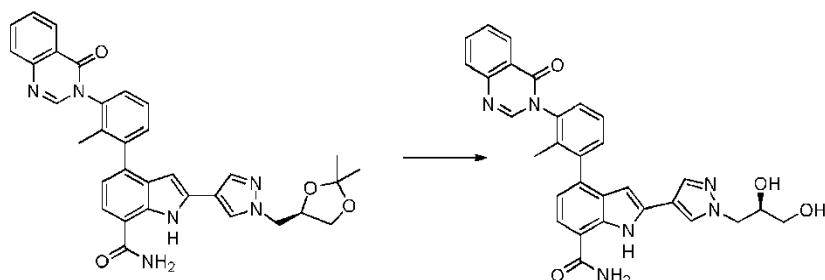
Procedimiento general K: Hidrólisis de un acetónido

10 A una solución de un acetónido (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano y THF, preferentemente THF) se le agrega un ácido, como HCl 4 M en 1,4-dioxano (3-100 equiv, preferentemente 30-40 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 20-120 °C (preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente usando calentamiento convencional; a aproximadamente 120 °C usando irradiación de microondas) durante alrededor de 0.25-24 h (preferentemente alrededor de 4 h usando calentamiento convencional; alrededor de 20 min usando irradiación de microondas). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente antes de particionarla opcionalmente entre un solvente orgánico (como EtOAc o DCM) y una base acuosa (como NaHCO₃, Na₂CO₃ o NaOH, preferentemente NaHCO₃) y la capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico (como EtOAc o DCM). La capa orgánica se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida. Alternativamente, el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general K:

25 **Ejemplo N° K.1*:** 2-(1-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-

indol-7-carboxamida



5 A una solución de 2-(1-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(*4H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.047 g, 0.082 mmol, preparada usando **A** a partir de 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida y (*R*)-1-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Preparación N° 20), **A** a partir de 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(*3H*)-ona [PCT Int. Appl., WO 2011159857]) en THF (5 mL) se le agregó HCl 4 M en 1,4 dioxano (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método **af**) para proporcionar 2-(1-(((*R*)-2,3-dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(*4H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.035 g, 80%): LC/MS (Tabla 1, Método **a**) TR = 1.65 min; MS *m/z* 535. (Btk IC₅₀ = A)

15

Tabla K.1 Ejemplos preparados a partir de un acetónido usando el procedimiento general K

Acetónido	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
2-(1-(((<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(<i>4H</i>)-il)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de 4-bromo-2-yodo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida y la preparación N° 21, A a partir de 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(<i>3H</i>)-ona [WO 2011159857])		K.1.1	1.64 (a)	535	A

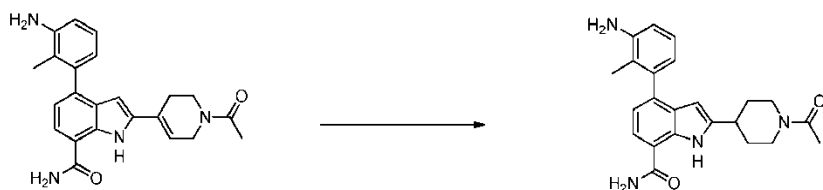
Procedimiento general L: Hidrogenación de un alqueno

20 Se carga un balón con un catalizador de paladio, como Pd/C o Pd(OH)₂ (10 o 20% en peso, aproximadamente 0.005 a 1.0 equiv, preferentemente 0.5 a 1.0 equiv). El matraz se evacúa y después se enjuaga con nitrógeno 2 a 5 veces (preferentemente 3 veces), antes de la adición de un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente MeOH/AcOH) en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le agrega un alqueno (preferentemente 1 equiv) puro u opcionalmente como una solución en un solvente orgánico o una
 25 mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente MeOH). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 30 a 50 psi) durante alrededor de 1 a 60 h (preferentemente alrededor de 4 a 5 h). Opcionalmente la reacción se puede llevar a cabo usando un instrumento H-cube con cartuchos de Pd/C o de Pd(OH)₂ (10 o 20% en peso) y el material de partida se pasa a través del sistema como una solución en el solvente o los solventes preferidos. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse según se
 30 controla por TLC, LC/MS o HPLC, la mezcla se puede calentar opcionalmente hasta una temperatura de aproximadamente 30 a 80 °C (preferentemente a aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 16 h) y en los casos en los que se usa el H-cube para llevar a cabo la reacción, la presión se puede aumentar (25 a 50 bar, preferentemente 40 a 50 bar). Después la mezcla se filtra y la torta de filtración se enjuaga con un solvente orgánico (como EtOAc, MeOH o EtOH, preferentemente el solvente de
 35 reacción) y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto crudo.

Ilustración del Procedimiento general L

Ejemplo de referencia N° L.1: 2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

40



2-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (300 mg, 0.772 mmol, preparada usando **A** con 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 1) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona [Combi-Blocks], **A** con éster de pinacol del ácido 3-amino-2-metilfenilborónico [Combi-Blocks]) y solvente MeOH (72 mL) se agregaron a Pd al 20%/C (60.0 mg, 0.564 mmol) en un frasco resistente a la presión de acero inoxidable de 250 mL y se agitaron durante alrededor de 4.5 h a 30 psi y después a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 16 h. La reacción se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (77.1 mg, 0.197 mmol): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.06 min; MS *m/z* 391. (Btk IC₅₀ = B)

Procedimiento general M: Eliminación de un grupo sililo de un éter O-silílico

Método 1:

A una solución de un O-silil-éter (1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF, 1,4-dioxano o DCM, preferentemente DCM) se le agrega un ácido (como TFA o HCl, 5 a 50 equiv, preferentemente 30 equiv) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C (preferentemente de aproximadamente 15 a 25 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 4 a 16 h). Alternativamente, se puede agregar más ácido (5 a 20 equiv, preferentemente 10 equiv) y la mezcla se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 30 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 50 a 80 °C) durante alrededor de 0.5 a 10 h (preferentemente alrededor de 1 a 5 h).

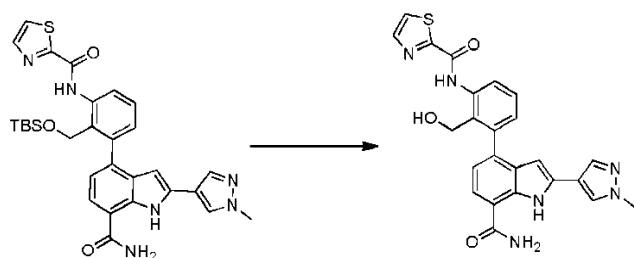
Método 2:

A una solución de un O-silil-éter (1 equiv) en un solvente orgánico (como DMF, 1,4-dioxano o DCM, preferentemente DMF) se le agrega una fuente de fluoruro como HF, TBAF (1 a 10 equiv, preferentemente 4 equiv) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 20 a 110 °C (preferentemente de aproximadamente 25 a 60 °C) durante alrededor de 1 a 20 h (preferentemente alrededor de 2 a 8 h).

Por cualquier método, el compuesto deseado se puede aislar opcionalmente enfriando la mezcla y filtrando el precipitado. Alternativamente, la mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH o EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

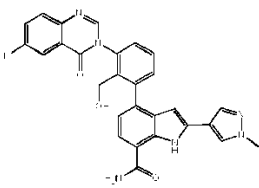
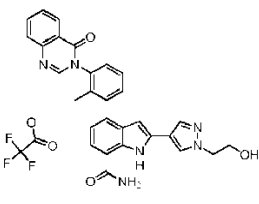
Ilustración del Procedimiento general M:

Ejemplo N° M.1: N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida



A una solución de *N*-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (100 mg, 0.170 mmol, preparada usando **D** a partir de ácido tiazol-2-carboxílico y 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Matrix], **A** y la preparación N° 10) en 1,4-dioxano (2 mL) se le agregó HCl acuoso 3 N (2 mL, 6.00 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 3 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con agua (3 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por TLC prep (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida (36 mg, 45%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método o) TR = 2.73 min; MS *m/z*: 473 (M-H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Tabla M.1 Ejemplos preparados a partir de un O-silil-éter usando el procedimiento general M

O-silil-éter	Producto	Ejemplo N°	R _t (Tabla Método) min 1,	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 10 y la preparación N° 11)		M.1.1	3.22 (v)	509	A
4-bromo-2-(1-(2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparada usando J a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol con A con (2-bromoetoxi)- <i>tert</i> -butildimetilsilano, 4-bromo-2-yodo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida, A con 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857])		M.1.2	1.70 (a)	505	A

Procedimiento general N: Hidrólisis de una sulfonamida

A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un indol protegido con sulfonilo, (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega una base (como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferentemente 1-5 equiv para Cs₂CO₃). La mezcla se agita a aproximadamente 25-100 °C (preferentemente a aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 1-72 h (preferentemente alrededor de 1-18 h). En los casos en que la reacción no procede hasta completarse según se controla por TLC, LC/MS o HPLC, se agrega una base adicional (K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ acuoso o NaOH acuoso, preferentemente 1-5 equiv para Cs₂CO₃) y/o un cosolvente (como EtOH). La reacción se continúa a una temperatura de aproximadamente 25-100 °C (preferentemente a aproximadamente 60 °C) durante alrededor de 0.25-3 h (preferentemente alrededor de 1-2 h). En cualquier caso, cuando está presente un grupo lábil básico adicional (por ejemplo un éster, o un grupo ciano), este grupo también puede ser hidrolizado. La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida y la solución acuosa se neutraliza con la adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl acuoso). Se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 3. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente por uno de los métodos siguientes.

Ilustración del Procedimiento general N:

Preparación N° N.1: (R)-4-(3-(4-Oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo.



5 A una mezcla de (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.12 g, 0.229 mmol, preparado usando **B** a partir de 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (Preparación N° 27, paso A) y (*R*)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (Preparación N° 31) en THF (2 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó carbonato de cesio (0.128 mL, 1.60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La reacción se diluyó con agua (60 mL) y se agitó durante otros 20 min. La mezcla se extrajo en DCM, se secó haciéndola pasar por un separador de fases Biotage para eliminar el agua residual y se evaporó hasta sequedad para dar (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (0.044 g, 52%); LC/MS (Tabla 1, Método **g**) TR = 1.50 min.; MS *m/z*: 370 (M+H)⁺

Procedimiento general O: Hidrólisis de un nitrilo a una amida primaria

15 A un matraz que contiene un nitrilo, (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como MeOH, EtOH, DMSO, DMSO/MeOH o DMSO/EtOH, preferentemente DMSO/EtOH) se le agrega una base (como KOH, KOH acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferentemente 3-5 equiv para KOH, preferentemente 10-15 equiv para NaOH acuoso). La mezcla se agita a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 1-30 min (preferentemente alrededor de 1-10 min) después se le agrega lentamente H₂O₂ al 30% (5-30 equiv preferentemente 9-27 equiv) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 10-30 min. En los casos en los que la reacción no

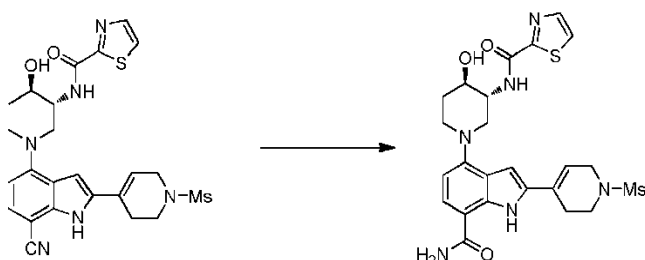
20 procede hasta completarse, según se controla por TLC, LC/MS o HPLC, la reacción se continúa a temperatura ambiente durante alrededor de 0.25-1 h (preferentemente alrededor de 0.25-0.5 h). La reacción se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. La mezcla se diluye con NH₄Cl saturado y agua, se agita a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 1-30 min. La suspensión resultante se recoge por filtración, se lava con un solvente adecuado (como MeOH, EtOH o agua), y la torta de filtración se seca al vacío para dar el compuesto deseado. Método 2. El solvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se agregan un solvente orgánico adecuado (como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 3. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica directamente por uno de los

30 métodos siguientes.

Ilustración del Procedimiento general O:

Ejemplo N° O.1: *N*-(*trans*-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

35



mezcla de isómeros *trans* mezcla de isómeros *trans*

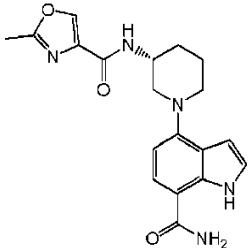
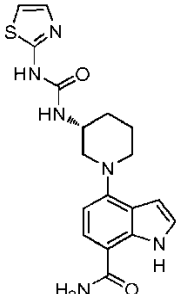
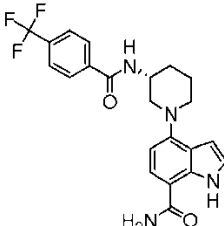
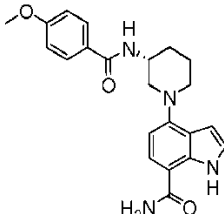
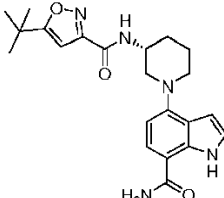
40 A una solución en agitación de *N*-(*trans*-1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (36 mg, 0.068 mmol, preparada usando **B** a partir de la preparación N° 27 y la preparación N° 23, **N** con Cs₂CO₃) en DMSO (0.8 mL) se le agregó EtOH (4.8 mL) y KOH (12.81 mg, 0.228 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 10 min, después se agregó a la mezcla lentamente H₂O₂ al 30% (0.070 mg, 0.615 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de

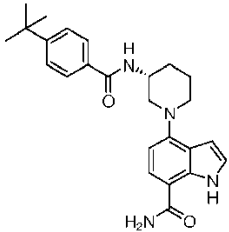
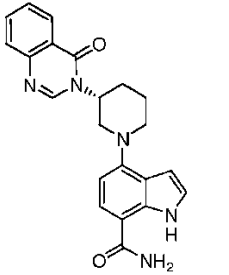
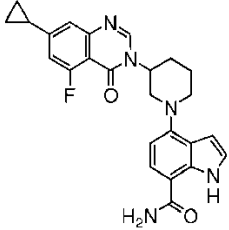
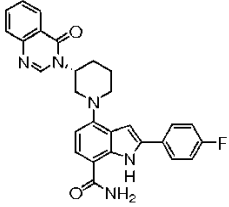
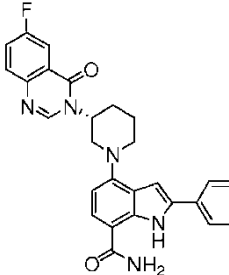
45 15 min. Después se agregó agua (6 mL) a la mezcla y la solución se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar *N*-(*trans*-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (15 mg, 40%):

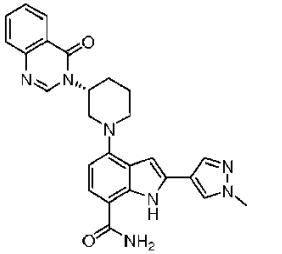
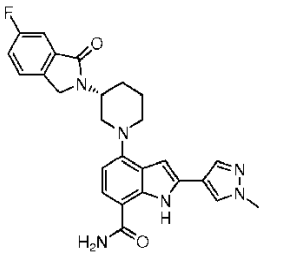
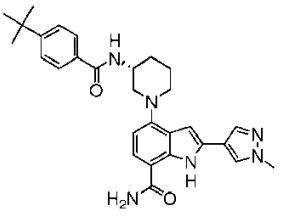
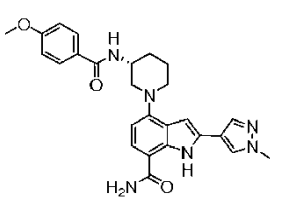
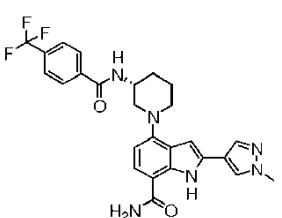
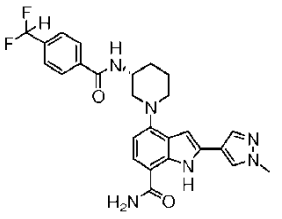
LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.52 min.; MS *m/z*: 545 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

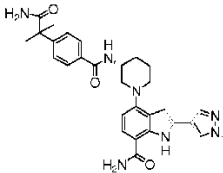
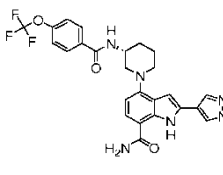
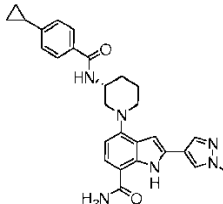
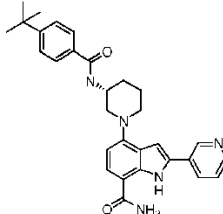
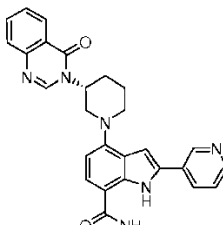
Tabla O.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general O

Nitrilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<i>N</i> -(3-(7-ciano-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2-metilfenil)-4-(difluorometil)benzamida (preparada usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks]), N con Cs ₂ CO ₃		O.1.1	1.69 (f)	420	B
4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks]), H a partir de oxetan-3-ona, N con Cs ₂ CO ₃		O.1.2	1.72 (f)	322	C
(<i>R</i>)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando B a partir de la preparación N° 27 y la preparación N° 13, N con Cs ₂ CO ₃		O.1.3*	0.99 (f)	538	A
(<i>R</i>)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando B a partir de la preparación N° 27 y la preparación N° 12, N con Cs ₂ CO ₃		O.1.4*	1.18 (f)	536	A
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(7-cian-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (preparado usando B a partir de la preparación N° 27 y (<i>R</i>)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, G con HCl, y D con ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico, N con Cs ₂ CO ₃		O.1.5*	1.43 (f)	527	A

Nitrilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (Preparación N° V.1), N con Cs ₂ CO ₃		O.1.6*	1.08 (g)	368	
(R)-1-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-3-(tiazol-2-il)urea (preparada usando V con ácido tiazol-2-ilcarbámico y la preparación N° B.1, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.7*	0.72 (g)	385	C
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida (preparada usando V con ácido 4-(trifluorometil)benzoico y la preparación N° B.1, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.8*	1.62 (g)	431	C
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-metoxibenzamida (preparada usando V con ácido 4-metoxibenzoico y la preparación N° B.1, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.9*	1.30 (g)	393	C
(R)-5-tert-butil-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (preparada usando V con ácido 5-tert-butilisoxazol-3-carboxílico y la preparación N° B.1, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.10*	1.70 (g)	410	C

Nitrilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min 1, (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparada usando V con ácido 4- <i>tert</i> -butilbenzoico y la preparación N° B.1, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.11*	1.55 (g)	419	C
(R)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (Preparación N° N.1)		O.1.12*	1.28 (g)	388	C
4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (preparada usando B a partir de la preparación N° 27, paso A y la preparación N° 33, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.13	1.63 (g)	446	C
(R)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, B a partir de la preparación N° 31, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.14*	1.69 (g)	482	B
(R)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, B a partir de la preparación N° 32, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.15*	1.75 (g)	500	C

Nitrilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(R)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B a partir de la preparación N° 31, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.16*	1.39 (g)	468	B
(R)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B a partir de la preparación N° 30, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.18*	1.48 (g)	473	C
(R)-4- <i>tert</i> -butil-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B a partir de (R)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4- <i>tert</i> -butilbenzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.19*	1.73 (g)	499	A
(R)-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-metoxibenzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-metoxibenzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.20*	1.32 (g)	473	B
(R)-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-(trifluorometil)benzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.21*	1.65 (g)	511	B
(R)-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(difluorometil)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-(difluorometil)benzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.22*	1.51 (g)	493	B

Nitrilo	Producto	Ejemplo N°	R _t min 1, (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(2-cianopropan-2-il)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (<i>R</i>)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.23*	1.28 (g)	528	B
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (<i>R</i>)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.24*	1.68 (g)	527	B
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-ciclopropilbenzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B con (<i>R</i>)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4-ciclopropilbenzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.25*	1.40 (g)	483	A
(<i>R</i>)-4- <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)benzamida (preparada usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y ácido piridin-3-ilborónico, B con (<i>R</i>)-piperidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, V con ácido 4- <i>tert</i> -butilbenzoico, N con Cs ₂ CO ₃)		0.1.26	1.56 (g)	496	A
(<i>R</i>)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrilo (preparado usando A a partir de la preparación N° 27, paso B y ácido piridin-3-ilborónico con Cs ₂ CO ₃ , B a partir de la preparación N° 31, N con Cs ₂ CO ₃)		O.1.27*	1.22	465	B

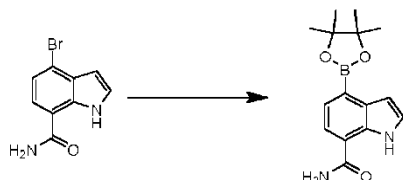
Procedimiento general P: Formación de un boronato a partir de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo

- 5 A una mezcla de un haluro, por ejemplo, un bromoindol (preferentemente 1 equiv), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 a 3 equiv, preferentemente 1.2 equiv), acetato de potasio (2 a 5 equiv, preferentemente 3 equiv), y en un solvente (como THF o 1,4-dioxano; preferentemente 1,4-dioxano) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo Pd₂dba₃ o complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) con DCM; preferentemente complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) con DCM, 0.01 a 0.20 equiv, preferentemente 0.1 equiv). La mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 a 120 °C
- 10 (preferentemente a aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 16 h). Se permite que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. La mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y la solución orgánica se lava

opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidros, se filtra, y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes para dar el compuesto deseado. Método 3. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general P

Preparación N° P.1: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



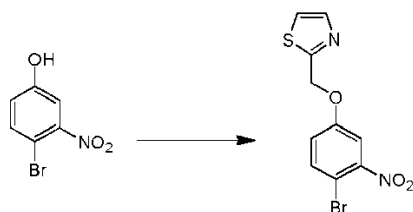
Una mezcla de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (5 g, 20.9 mmol, Preparación N° 2), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6.37 g, 25.1 mmol), acetato de potasio (6.16 g, 62.7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ -DCM (0.85 g, 1.05 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó a aproximadamente 80 °C bajo N_2 toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida (3 g, 50%): 1H RMN ($CDCl_3$) δ 10.30 (a, 1H), 7.64-7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 1.42 (s, 12H).

Procedimiento general Q: Reacción de Mitsunobu de un alcohol

A un alcohol (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, benceno, tolueno o 1,4-dioxano, preferentemente tolueno o 1,4-dioxano) se le agrega un reactante adecuadamente ácido (como un ácido carboxílico, un fenol o un heteroaril alcohol, 1-3 equiv, preferentemente 1 equiv), seguido de *tri-n*-butilfosfina, trifetilfosfina o trifenilfosfina unida a un polímero (preferentemente trifenilfosfina, 1-3 equiv, preferentemente 1.2 equiv), y se le agrega gota a gota TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD o DEAD (preferentemente DEAD, 1-3 equiv, preferentemente 1.2 equiv) a aproximadamente 0-120 °C (preferentemente 0-25 °C). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 25-120 °C durante alrededor de 5-48 h (preferentemente alrededor de 16 h). Alternativamente, después de alrededor de 0.1-24 h se agregan más reactivo de fosfina (0.2-2 equiv) y TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD o DEAD (0.2-1 equiv) para llevar la reacción a que se complete. Método 1. Cuando se usa reactivo unido a polímero, la mezcla de reacción se filtra y se lava con una mezcla de solventes como DCM, EtOAc y MeOH (preferentemente DCM y después MeOH). El filtrado se concentra a presión reducida. Método 2. Cuando no se usa reactivo unido a polímero, la mezcla de reacción se diluye opcionalmente con un solvente orgánico como DCM o EtOAc y después se lava con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidros, se filtra y se concentra a presión reducida. Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra directamente a presión reducida.

Ilustración del Procedimiento general Q

Preparación N° Q.1: 2-((4-Bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol



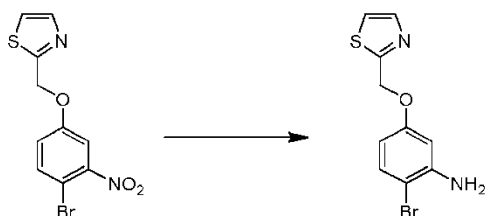
A una solución de 4-bromo-3-nitrofenol (2 g, 9.17 mmol, Preparación N° S.1), tiazol-2-ilmetanol (1.01 g, 9.17 mmol) y trifetilfosfina (2.9 g, 11.01 mmol) en tolueno anhidro (50 mL) se le agregó DEAD (1.7 mL, 11.01 mmol) a aproximadamente 0 °C bajo N_2 . Después la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 2-((4-bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol (2 g, 69%): 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H).

Procedimiento general R: Reducción de un grupo nitro a una amina usando Fe

5 A una mezcla de un compuesto que contiene nitro en un solvente (como MeOH, EtOH, MeOH/agua o EtOH/agua, preferentemente EtOH/agua) se le agrega Fe (3 a 5 equiv, preferentemente 5 equiv) y NH₄Cl (3 a 5 equiv, preferentemente 5 equiv). La mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 80 °C) durante alrededor de 2 a 24 h (preferentemente alrededor de 16 h). Se permite que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. La mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y la solución orgánica se lavó opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra, y el solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes para dar el compuesto deseado. Método 3. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. Los compuestos intermedios y finales preparados a través de este procedimiento general se pueden purificar opcionalmente utilizando uno o más de los métodos de purificación descritos antes.

Ilustración del Procedimiento general R**Preparación N° R.1: 2-Bromo-5-(tiazol-2-ilmetoxi)anilina**

20



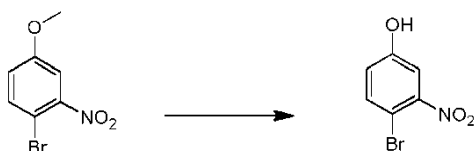
25 A una solución de 2-((4-bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol (1 g, 3.2 mmol) en EtOH (40 mL) y agua (20 mL) se le agregó hierro (0.88 g, 15.8 mmol) y NH₄Cl (0.85 g, 15.8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromo-5-(tiazol-2-ilmetoxi)anilina (0.7 g, 77%): LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.46 min; MS *m/z* 285 (M+H)⁺.

Procedimiento general S: Desmetilación de un aril metil éter

30 A una mezcla de un compuesto metoxi en un solvente (como DCM, DCE, THF, benceno, tolueno o 1,4-dioxano, preferentemente DCM) se le agrega lentamente BBr₃ (2 a 24 equiv, preferentemente 2.5 equiv). La mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 30 a 110 °C (preferentemente aproximadamente 45 °C) durante
35 alrededor de 2 a 24 h (preferentemente alrededor de 4-24 h). Se permite que la mezcla se enfríe hasta 0-10 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C) y se diluye con agua. La mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc) y la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o NaHCO₃ saturado y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra, y el solvente se elimina a presión
40 reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general S**Preparación N° S.1: 4-bromo-3-nitrofenol**

45



50 A una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzene (20 g, 82 mmol) en DCM (800 mL) se le agregó gota a gota BBr₃ (19 mL, 207 mmol) en DCM (120 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió en agua helada y se diluyó por adición de agua. Después la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 4-bromo-3-nitrofenol (6 g, 31%) como un sólido: ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.9, 8.6 Hz,

1H), 5.90 (a, 1H).

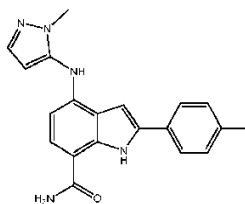
Procedimiento general T: Reacción de Buchwald de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo con una amina

5 Una mezcla de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (1.0 equiv), una amina (1 a 2.2 equiv, preferentemente 1 a 1.2 equiv), un catalizador de paladio (como Pd₂dba₃ o Pd(OAc)₂, preferentemente Pd₂dba₃; 0.01 a 1.0 equiv, preferentemente 0.04 a 0.1 equiv), un ligando (como X-phos, Xanthphos o *tert*-butil-X-phos, preferentemente *tert*-butil-X-phos o X-Phos, 0.01 a 2.0 equiv, preferentemente 0.04 a 0.1 equiv) y una base (como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NaOt-Bu, KOt-Bu, KOAc, KOH, preferentemente K₂CO₃; 1 a 5 equiv, preferentemente 1 a 3 equiv) se agregan a un solvente (como 1,4-dioxano, *t*-BuOH, preferentemente *t*-BuOH). La mezcla se desgasifica en una atmósfera inerte (como nitrógeno o argón, preferentemente nitrógeno) y se calienta con calentamiento convencional a una temperatura de aproximadamente 80 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 85 a 95 °C) durante alrededor de 2 a 24 h (preferentemente alrededor de 18 h) o con calentamiento con microondas a aproximadamente 100-150 °C durante alrededor de 30 min a 2 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH, DMSO, MeOH/DMSO 1:1 o MeOH/DMSO 2:1, preferentemente MeOH/DMSO) y después el filtrado se concentra opcionalmente al vacío o en una corriente de nitrógeno caliente para dar un residuo.

Ilustración del Procedimiento general T

Preparación N° T.1: 4-(1-Metil-1H-pirazol-5-ilamino)-2-*p*-tolil-1H-indol-7-carboxamida

25



30 Se combinaron 4-yodo-2-(*p*-tolil)-1H-indol-7-carboxamida (99 mg, 0.26 mmol, preparada usando F con 1-(*p*-tolil)etanona), 1-metil-1H-pirazol-5-il amina (27 mg, 0.26 mmol, Maybridge-Int), X-Phos (7.53 mg, 0.016 mmol), K₂CO₃ (44 mg, 0.316 mmol) y Pd₂dba₃ (14 mg, 0.016 mmol) en *t*-BuOH (1.32 mL) en un tubo para microondas sellado. El tubo se desgasificó y se purgó con N₂ y se calentó a aproximadamente 85 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto residuo se purificó en una columna de fase normal (18 mg, 20%): LC/MS (Tabla 1, Método f) R_t = 1.48 min; MS *m/z* 346 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

35

Tabla T.1 Ejemplos preparados a partir de 4-yodo-2-(*p*-tolil)-1H-indol-7-carboxamida (preparada utilizando F con 1-(*p*-tolil)etanona) usando el procedimiento general T

Amina	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina		T.1.1 [±]	1.77 (f)	452		B
± Ejemplo de referencia						

Procedimiento general U: Reacción de acoplamiento cruzado de Negishi de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo con un organozinc

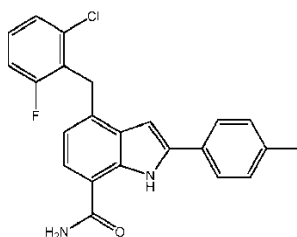
40

Una mezcla de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (preferentemente 1.0 equiv) en un solvente orgánico o mezcla de solventes (como THF, Et₂O o 1,4-dioxano, preferentemente THF), un compuesto organozinc (0.67 a 1.5 equiv, preferentemente 0.9 a 1.2 equiv) y un catalizador de paladio (como Pd(PPh₃)₄, 0.01 a 1.0 equiv,

preferentemente 0.025 a 0.10 equiv) se agita a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y 90 °C (preferentemente a aproximadamente 85 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 18 h). La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general U

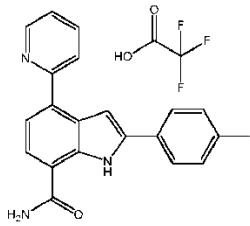
15 Preparación N° U.1: 4-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida



20 4-Yodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (97 mg, 0.258 mmol, preparada usando F a partir de 1-(*p*-tolil)etanona), bromuro de (2-cloro-6-fluorobencil)zinc (II) (0.77 mL, 0.387 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0.013 mmol) se disolvieron en THF (0.82 mL) en un tubo para microondas sellado y se calentaron térmicamente a 85 °C durante alrededor de 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de fase normal eluyendo con EtOAc en hexano para dar 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 30%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 2.09 min; MS *m/z* 393 (M+H)⁺.

Tabla U.1 Ejemplos preparados a partir de 4-yodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparada utilizando F con 1-(*p*-tolil)etanona) usando el procedimiento general U

Organozinc	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
bromuro de (2,6-diclorobencil)zinc(II)		U.1.1 [±]	2.13 (f)	409	C
bromuro de 2-tiazolilzinc		U.1.2 [±]	1.76 (f)	334	A

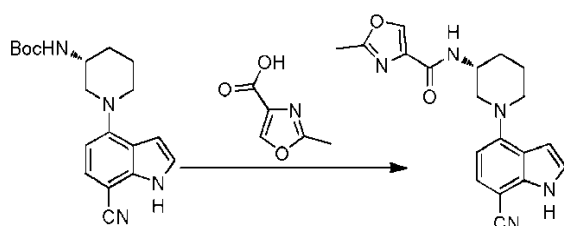
Organozinc	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z (M+H) ⁺	ESI+	Btk Cl ₅₀
bromuro de 2-piridilzinc		U.1.3 [±]	1.34 (g)	328		B
± Ejemplo de referencia						

Procedimiento general V: Formación de una amida a partir de una amina protegida con Boc y un ácido carboxílico

- 5 A una solución de una *N*-Boc amina (1 equiv) en un solvente orgánico (como DCM, DCE, 1,4-dioxano o MeOH, preferentemente DCM o 1,4-dioxano) se le agrega un ácido (como TFA o HCl, preferentemente TFA; 2 a 100 equiv, preferentemente 25 a 50 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 20 a 60 °C) durante alrededor de 0.5 a 24 h (preferentemente alrededor de 0.5 a 6 h). Opcionalmente, se puede agregar más ácido (2 a 35 equiv, preferentemente 20 a 25 equiv) y la mezcla se
- 10 agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 20 a 60 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 1 a 6 h). Si hay un sólido presente en la mezcla, la mezcla se puede filtrar opcionalmente y el sólido lavar con un solvente orgánico como 1,4-dioxano o Et₂O. El sólido resultante se seca después opcionalmente a presión reducida. Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo en un matraz se le agregan, en ningún orden en particular, un ácido carboxílico o una sal de
- 15 carboxilato (1 a 5 equiv, preferentemente 1.1 a 1.5 equiv), un solvente orgánico (como DCM, DCE, DMF, THF o 1,4-dioxano, preferentemente DCM o DMF), un reactivo de acoplamiento de péptidos (como BOP-Cl, IBCF, HATU, DCI, PyBOP o EDC·HCl, preferentemente HATU; 1 a 10 equiv, preferentemente 1 a 2 equiv), una base (como TEA, DIEA, piridina o DIEA, preferentemente DIEA; 1 a 20 equiv, preferentemente 1 a 5 equiv) y opcionalmente HOBt (0 a 5 equiv, preferentemente 0 a 1 equiv). La mezcla se agita después a una temperatura de aproximadamente 10 a 60 °C
- 20 (preferentemente de aproximadamente 25 a 50 °C) durante alrededor de 15 min a 48 h (preferentemente alrededor de 15 min a 24 h). Opcionalmente, se pueden agregar cantidades adicionales de los reactivos anteriores para llevar la reacción a completarse. La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra
- 25 opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar
- 30 después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general V

35 Preparación N° V.1: (*R*)-*N*-(1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida



- 40 A una solución de (*R*)-1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.11g, 0.333 mmol, Preparación N° B.1) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1 mL) y la solución se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 30 min. La mezcla se evaporó hasta sequedad, seguido de adición de DMF (2 mL), TEA (0.139 mL, 0.999 mmol), HATU (190 mg, 0.499 mmol) y ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (0.055g, 0.433 mmol). La mezcla se agitó a

aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 18 h. La reacción se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30-100% de EtOAc en hexano para dar (*R*)-*N*-(1-(1-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (0.092g, 79%); LC/MS (Tabla 1, Método **g**) TR = 1.35 min.; MS *m/z*: 350 (M+H)⁺

5

Procedimiento general W: Conversión de un triflato de vinilo a un boronato de vinilo o ácido borónico

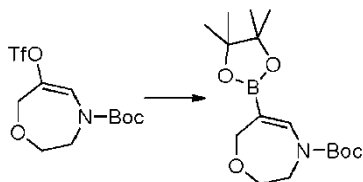
A una mezcla de un ácido borónico o boronato (1 a 2 equiv, preferentemente 1.1 equiv) un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II), PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II), o Pd(PPh₃)₂Cl₂; preferentemente PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₂Cl₂; 0.01 a 0.20 equiv, preferentemente 0.05 a 0.1 equiv), una base (como KF, KOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, preferentemente K₂CO₃ o KOAc) (1.1 a 16 equiv, preferentemente 1.5 a 2 equiv) y opcionalmente un aditivo de fosfina (preferentemente PPh₃; 0.01 a 0.1 equiv, preferentemente 0.06 equiv) en un solvente orgánico (como dioxano, DME o DCE, preferentemente dioxano) se le agrega un triflato de vinilo (1 equiv). La mezcla se calienta en atmósfera inerte a una temperatura de aproximadamente 60 a 90 °C (preferentemente 70 a 80 °C) durante alrededor de 1 a 20 h (preferentemente 8 a 16 h). La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH o EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

25

Ilustración del Procedimiento general W

30

Preparación N° W.1: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)carboxilato de *tert*-butilo



Se cargó un balón de 3 cuellos de 100 mL con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.10 g, 4.34 mmol, Preparación N° AA.1), PPh₃ (0.062 g, 0.24 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.138 g, 0.197 mmol) y K₂CO₃ (0.818 g, 5.92 mmol). A esta mezcla se le agregó una solución de 6-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1.37 g, 3.94 mmol) en dioxano (30 mL). Toda la mezcla se desgasificó durante alrededor de 5 min y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-40% de EtOAc/heptano) para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0.57 g, 44%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.65 min; MS *m/z*: 226 (M+H-Boc)⁺

40

Procedimiento general X: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico en condiciones básicas y eliminación de un grupo tosilo de un anillo heteroarilo protegido con *N*-tosilo

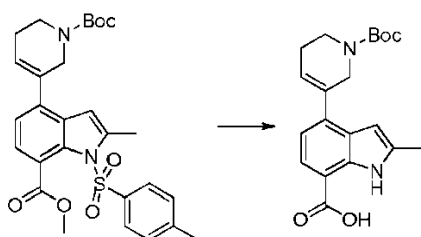
A un matraz que contiene un compuesto con funcionalidad éster y un anillo heteroaromático protegido con tosilo (1 equiv) puro o en un solvente orgánico (como 1,4-dioxano, MeOH o THF/MeOH, THF/agua/MeOH preferentemente THF/agua/MeOH) se le agrega una base o una combinación de bases (como Na₂CO₃, KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaOH o LiOH acuosos o sólidos, preferentemente LiOH o KOH; 1 a 10 equiv, preferentemente 5 a 10 equiv). La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 40 a 85 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 1 a 24 h). Opcionalmente, se agrega más base (como Na₂CO₃, KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaOH o LiOH acuosos o sólidos, preferentemente LiOH o NaOH, 1 a 10 equiv, preferentemente 2 a 6 equiv) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente de aproximadamente 10 a 100 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 4 a 24 h). La mezcla se acidifica después por adición de un ácido acuoso adecuado (como HCl, AcOH o ácido cítrico, acuosos, preferentemente ácido cítrico). La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto

55

deseado. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH o EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general X

Preparación N° X.1: Ácido 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxílico



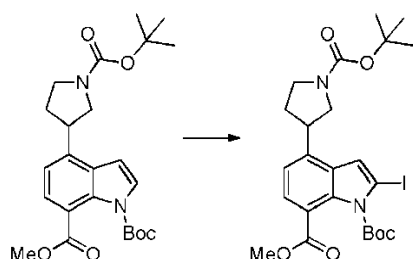
Se cargó un balón con 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1.67 g, 2.30 mmol, Preparación N° 39) en THF (12 mL), agua (4 mL) y MeOH (4 mL). Se le agregó LiOH (monohidrato, 0.468 g, 11.1 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 7 h se le agregó más LiOH (monohidrato, 0.234 g, 5.57 mmol) y se dejó la mezcla en agitación durante alrededor de 24 h a aproximadamente 60 °C. La mezcla se diluyó con ácido cítrico al 5% (200 mL) y se extrajo con DCM (2 × 100 mL) y CHCl₃:isopropanol 3:1 (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxílico (1.16 g, 93%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.33 min; MS *m/z*: 355 (M-H).

Procedimiento general Y: Yodación de un anillo 1*H*-indol o 1*H*-azaindol para dar un anillo 2-yodo-1*H*-indol o 2-yodo-1*H*-azaindol

A una solución de un indol o azaindol (1 equiv) en un solvente orgánico (como THF o Et₂O, preferentemente THF) a una temperatura de aproximadamente -60 a -78 °C (preferentemente de aproximadamente -70 a -78 °C) se le agrega una base (como BuLi o LDA, preferentemente LDA; 1 a 2 equiv, preferentemente 1.1 a 1.5 equiv). Después la mezcla de reacción se agita durante alrededor de 30 a 45 min y después se le agrega yodo (1 a 2 equiv, preferentemente 1.4 a 1.6 equiv). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 10 a 60 min (preferentemente alrededor de 10 a 30 min). La mezcla se detiene opcionalmente con Na₂S₂O₃. La mezcla se concentra opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general Y

Preparación N° Y.1: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-yodo-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo



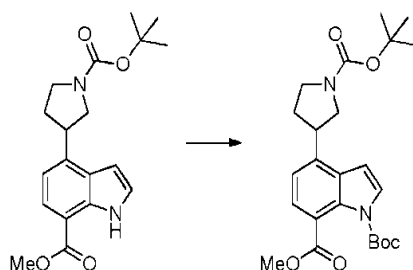
Una solución de 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo (10.0 g, 22.5 mmol, (Preparación N° Z.1) en THF (136 mL) se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se le agregó LDA gota a gota (1 M en THF, 33.7 mL, 33.7 mmol). Después de alrededor de 45 min, se agregó gota a gota una solución de yodo (7.99 g, 31.5 mmol) en THF (15 mL) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente -71 °C. La mezcla de reacción se detuvo después vertiéndola en una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ (10:1, 150 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida para dar 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (10.4 g, 97%): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.90 min; MS *m/z*: 588 (M+NH₄)⁺.

Procedimiento general Z: Formación de una amina protegida con *N*-Boc

A una solución de una amina o sal de amina (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como ACN, 1,4-dioxano, DCM, DMF o THF, preferentemente DCM) se le agrega una base acuosa como Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ o NaHCO₃, preferentemente Na₂CO₃ (2 a 20 equiv, preferentemente 2 a 10 equiv) o una base orgánica como TEA o DIEA, preferentemente TEA (1 a 5 equiv, preferentemente 1 a 2 equiv) seguido de la adición de un reactivo de transferencia de Boc como Boc₂O, BocON, Boc-azida o Boc-OSu preferentemente Boc₂O (1 a 4 equiv, preferentemente 1 a 2 equiv). Opcionalmente, se puede agregar un aditivo como DMAP (0.01 a 0.1 equiv, preferentemente 0.05 equiv). La adición de base es opcional si no se usa una sal de amina. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C (preferentemente de aproximadamente 0 a 25 °C) durante alrededor de 2 a 24 h (preferentemente alrededor de 2 a 16 h). La mezcla se puede concentrar opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) y después se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución se pueden particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general Z

Preparación N° Z.1: 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo



En un balón de 200 mL se agregaron, 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (12.4 g, 36.0 mmol, preparado usando **A** a partir de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo [Anthem] con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo [AKSCI] y **L** con Pd/C) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (9.43 g, 43.2 mmol)) en ACN (100 mL). Se agregó DMAP (0.22 g, 1.8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h, y se agregaron TEA (10 mL, 72 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.60 mL, 6.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

alrededor de 16 h. La mezcla se extrajo con ácido acético diluido y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-25% de EtOAc/heptano) para dar 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 7-metilo (12.5 g, 70%, 89% de pureza): LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.79 min; MS *m/z*: 462 (M+NH₄)⁺.

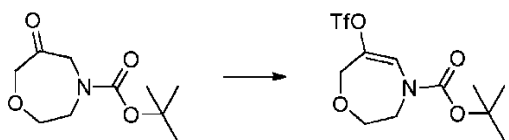
5

Procedimiento general AA: Conversión de una cetona cíclica a un triflato de vinilo cíclico

Una solución de una cetona (1 equiv) en un solvente orgánico (como THF, dioxano o éter, preferentemente THF) se enfría hasta una temperatura de aproximadamente -60 a -78 °C (preferentemente de aproximadamente -65 a -75 °C). Después se le agrega lentamente una base (como LiHMDS, KHMDs o NaHMDS, preferentemente KHMDs). Después de alrededor de 20 a 60 min (preferentemente 60 min) se agrega una solución de un reactivo de triflación, como, *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) o 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en THF. Después se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante alrededor de 1 a 1.5 h. Después la mezcla de reacción se puede detener con una solución saturada de NH₄Cl o agua y diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc). Se separan las capas, la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general AA

Preparación N° AA.1: 6-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo (5.00 g, 23.2 mmol) [Arkpharm] en THF (51.6 mL) a aproximadamente -78 °C se le agregó gota a gota KHMDs (1 M en THF, 30.2 mL, 30.2 mmol) manteniendo la temperatura interna de aproximadamente -72 a -74 °C. Después la mezcla se agitó a aproximadamente -77 °C durante alrededor de 1 h. Se le agregó gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (7.88 g, 22.1 mmol) en THF (25.8 mL). La mezcla se calentó gradualmente hasta aproximadamente 0 °C en el transcurso de alrededor de 1 a 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 × 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una almohadilla de alumina neutra (EtOAc/heptano como eluyente) para producir (((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato (5.1 g, 63.2 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (q, J = 2.3 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).

35

Procedimiento general AB: Reducción de un doble enlace y eliminación de un grupo CBZ de una amina protegida con CBZ

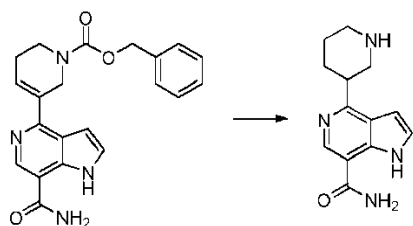
40

Se carga un balón con un catalizador de paladio, como Pd/C o Pd(OH)₂ (10 o 20% en peso, aproximadamente 0.005 a 1.0 equiv, preferentemente 0.5 a 1.0 equiv). El matraz se evacúa y después se enjuaga con nitrógeno 2 a 5 veces (preferentemente 3 veces), antes de la adición de un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente MeOH/AcOH) en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le agrega un compuesto con funcionalidad alqueno y una amina protegida con *N*-CBZ (preferentemente 1 equiv), pura u opcionalmente como una solución en un solvente orgánico o una mezcla de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH o MeOH/AcOH, preferentemente MeOH). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 30 a 50 psi) durante alrededor de 1 a 60 h (preferentemente alrededor de 4 a 5 h). Opcionalmente la reacción se puede llevar a cabo usando un instrumento H-cube con cartuchos de Pd/C o de Pd(OH)₂ (10 o 20% en peso) y el material de partida se pasa a través del sistema como una solución en el solvente o los solventes preferidos. En los casos en los que la reacción no procede hasta completarse según se controla por TLC, LC/MS o HPLC, la mezcla se puede calentar opcionalmente hasta una temperatura de aproximadamente 30 a 80 °C (preferentemente a aproximadamente 50 °C) durante alrededor de 1 a 24 h (preferentemente alrededor de 16 h) y en los casos en los que se usa el H-cube para llevar a cabo la reacción, la presión se puede aumentar (25 a 50 bar, preferentemente 40 a 50 bar). Después la mezcla se filtra y la torta de filtración se enjuaga con un solvente orgánico (como EtOAc, MeOH o EtOH, preferentemente el solvente de reacción) y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto crudo.

55

Ilustración del Procedimiento general AB

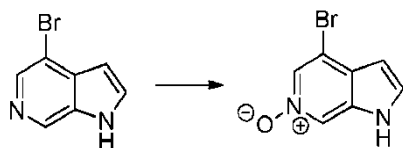
60

Preparación N° AB.1: 4-(Piperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida

5 Se cargó un balón con Pd(OH)₂ (20% en peso, 0.336 g, 0.478 mmol) seguido de la adición lenta de una solución de 3-(7-carbamoyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (1.8 g, 4.8 mmol, preparado usando **A** a partir de la preparación N° 45 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo [Arkpharm], **Y** con LiOH y **D** con NH₄Cl) en MeOH (30 mL) y AcOH (10 mL). El matraz se purgó con N₂ y después se llenó con H₂ usando un globo. La mezcla de reacción se calentó después a aproximadamente 45 °C durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en MeOH y después se trató con perlas de MP-carbonato agitando a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Las perlas se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (0.84 g, 72%): LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 0.58 min.; MS *m/z*: 245 (M+H)⁺.

Procedimiento general AC: N-oxidación de un anillo heteroaromático que contiene N

20 Una solución de un compuesto heteroaromático que contiene N (1 equiv) en un solvente orgánico (como DCE, DME, DCM o EtOAc, preferentemente DCM) se enfría hasta aproximadamente 0 °C y un oxidante como ácido 3-clorobenzoperoxoico o monoperoxfitalato de magnesio hexahidratado (1 a 3 equiv, preferentemente 2 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 2 a 24 h (preferentemente alrededor de 10 a 16 h). La mezcla se filtra opcionalmente para dar el producto deseado o se concentra opcionalmente al vacío para dar un residuo, el residuo o la solución se puede particionar opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como EtOAc, Et₂O o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general AC**Preparación N° AC.1: 6-Óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina**

40 Se cargó un matraz con 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (10.0 g, 50.8 mmol) [Combiblocks] y se disolvió en EtOAc (254 mL). El matraz enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó lentamente una solución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (10.5 g, 60.9 mmol) en EtOAc (254 mL). La reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío para proveer 6-óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.85 g, 79 %): LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 1.18 min; MS *m/z*: 213, 215(M+H)⁺.

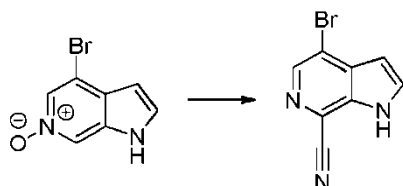
Procedimiento general AD: Cianación de un anillo heteroarilo que contiene N-óxido

50 Se carga un matraz con un compuesto heteroaromático N-óxido (1 equiv) en un solvente orgánico apropiado, como ACN. Se le agrega TEA (1 a 2 equiv, preferentemente 1.5 equiv). Después se agrega TMSCN (2 a 5 equiv, preferentemente 3 a 4 equiv) usando una jeringa. La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que se observa el consumo total del material de partida por TLC o LC/MS. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene apropiadamente, preferentemente con una solución acuosa de NaOH y se extrae con un solvente orgánico como DCM o EtOAc. La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden

en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general AD

Preparación N° AD.1: 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carbonitrilo



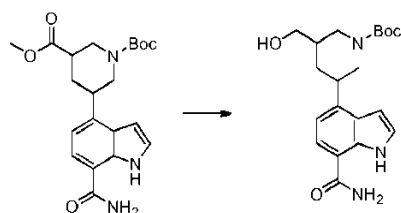
Se cargó un matraz con 3-clorobenzoato de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-6-óxido (6.25 g, 16.91 mmol, Preparación N° AC.1) en ACN (97 mL) y TEA (3.56 mL, 25.4 mmol). Se agregó TMSCN (9.02 mL, 67.6 mmol) en una porción a través de una jeringa y la mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 45 min. La reacción se detuvo por adición cuidadosa de 50 mL de solución acuosa de NaOH 1 M, se transfirió a un embudo separador y se diluyó con solución acuosa de NaOH 1 M (200 mL) y EtOAc (200 mL). Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó nuevamente con 50 mL de solución acuosa de NaOH 1 M. Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (4 × 75 mL) y después con NaOH 1 M (2 × 20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1 × 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó para proveer 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonitrilo (3.84 g, 93%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

Procedimiento general AE: Reducción de un éster para formar un alcohol

A una solución de un éster en un solvente orgánico apropiado (como THF, dioxano, DCM o EtOAc, preferentemente THF) se le agrega opcionalmente agua (1 a 4 equiv, preferentemente 2 equiv). Después la mezcla se enfría hasta aproximadamente 0 °C y se le agrega un reductor (como LiBH₄ o LAH, preferentemente LiBH₄; 2 a 12 equiv, preferentemente 6 equiv). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 5 a 24 h hasta consumo total del éster. Opcionalmente se puede agregar otro reductor si fuera necesario. La mezcla de reacción se detiene después con una solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento general AE

Preparación N° AE.1: 3-(7-Carbamoil-1H-indol-4-il)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



En un balón de 500 mL se agregó 5-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (6.75 g, 16.8 mmol, preparado usando **Z** a partir de la preparación N° AF.1) en THF (150 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó agua (0.606 mL, 33.6 mmol). Se agregó LiBH₄ (2.93 g, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 12 h. Se agregó más LiBH₄ (2.93 g, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente a una solución acuosa saturada de NH₄Cl (800 mL) a aproximadamente -10 °C. La mezcla se extrajo con DCM (500 mL). La capa de DCM se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 3-(1-carbamoil-1H-indol-4-il)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (6.35 g, 101 %): LC/MS (Tabla 1, Método as) TR

= 1.74 min; MS m/z : 374 (M+H)⁺.

Procedimiento general AF: Reducción de un anillo piridina a un anillo piperidina

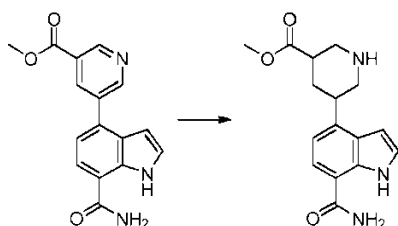
5 A una solución de piridina (1 equiv) en ácido acético se le agrega un reductor (como PtO₂, Pd(OH)₂ o Pd/C, preferentemente PtO₂; 0.05 a 0.5 equiv, preferentemente 0.1 a 0.2 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 20 a 50 psi (preferentemente aproximadamente 30 psi) durante alrededor de 6 a 12 h (preferentemente alrededor de 10 h). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar el compuesto deseado.

10

Ilustración del Procedimiento general AF

Preparación N° AF.1: 5-(7-Carbamoil-1H-indol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo

15



20 Se agregaron 5-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)nicotinato de metilo (6.25 g, 23.7 mmol, preparado usando **A** a partir de la preparación N° P.1 con 5-bromonicotinato de metilo) y AcOH (70 mL) a PtO₂ (1.26 g, 5.55 mmol) en un frasco resistente a la presión de 50 mL y se agitó durante alrededor de 10 h a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 30 psi. La solución negra resultante se concentró a presión reducida y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con DCM. El filtrado se concentró después hasta un residuo oleoso negro viscoso espeso. Este material se disolvió en 15% de MeOH/EtOAc y se pasó a través de una almohadilla grande de gel de sílice. La almohadilla se enjuagó con 10% de MeOH/EtOAc (250 mL), después 35-40% de MeOH/EtOAc (1.5 L) para proveer 5-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (6.3 g, 79 %): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 0.96 min; MS m/z : 302 (M+H)⁺.

25

Procedimiento general AG: Boración en un solo recipiente de un triflato y reacción de Suzuki del boronato formado *in situ* con un haluro de arilo

30

35 A una mezcla de un triflato de vinilo (preferentemente 1 equiv), un ácido borónico o éster de boronato (1 a 2 equiv, preferentemente 1.1 equiv), y una base inorgánica (como KF, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, preferentemente Na₂CO₃ o Cs₂CO₃; 1.1 a 16 equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente (como THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, 1,4-dioxano, preferentemente dioxano) se le agrega un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato) trifenilfosfinapaladio (II), FibreCat™ unido a polímero 1032, SiliaCat DPP-Pd, PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₂Cl₂; preferentemente PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₂Cl₂; 0.01 a 0.20 equiv, preferentemente 0.05 a 0.1 equiv) y opcionalmente se le agrega un ligando (por ejemplo triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina; preferentemente ninguno o PPh₃; 0.01 a 1.0 equiv, preferentemente 0.01 a 0.03 equiv). La mezcla se calienta térmicamente a una temperatura de aproximadamente 40 a 120 °C (preferentemente de aproximadamente 70 a 85 °C) durante alrededor de 1 a 48 h (preferentemente alrededor de 2 a 4 h), o a una temperatura de aproximadamente 100 a 200 °C (preferentemente de aproximadamente 120 a 150 °C) durante alrededor de 5 a 60 min (preferentemente alrededor de 20 a 45 min) en un microondas (preferentemente 5 min de tiempo de rampa, 300 Watts de potencia máxima, 250 psi de presión máxima). Opcionalmente se deja que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se filtra. A la mezcla de reacción se le agrega un haluro de arilo (1 a 2 equiv), agua (aproximadamente 1/3 a 1/4 del volumen del solvente orgánico original utilizado) y opcionalmente se agregan catalizador, base y ligando adicionales (preferentemente los mismos utilizados en la primera reacción) y se calienta a la misma temperatura durante alrededor de 3 a 24 h (preferentemente alrededor de 8 a 10 h) y se procesa usando uno de los métodos siguientes. Método 1. Para reacciones que contienen agua, la mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como DCM o EtOAc). Se separan las capas, la solución orgánica se lava opcionalmente con agua y/o solución saturada de cloruro de sodio, se seca en MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros, se filtra y el solvente se elimina a presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla se concentra a presión reducida. Método 3. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.

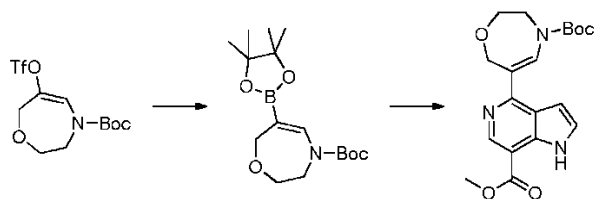
45

50

Ilustración del Procedimiento general AG

55

Procedimiento N° AG.1: 6-(7-(Metoxicarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo



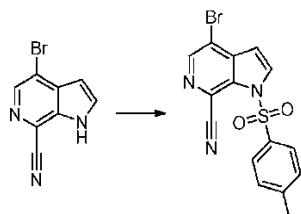
- 5 Se cargó un vial de reacción para microondas de 40 mL con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.995 g, 3.92 mmol), PPh₃ (0.056 g, 0.214 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.125 g, 0.178 mmol) y K₂CO₃ (0.738 g, 5.34 mmol). A esta mezcla se le agregó una solución de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (1.24 g, 3.56 mmol, Preparación N° AA.1) en dioxano (13 mL). Toda la mezcla se desgasificó durante alrededor de 5 min y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C
- 10 durante alrededor de 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó 4-cloro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (0.600 g, 2.85 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (125 mg, 0.178 mmol), K₂CO₃ (0.492 g, 3.56 mmol) y agua (3.25 mL). Toda la suspensión se desgasificó con nitrógeno durante alrededor de 10 min y se calentó a aproximadamente 75 °C durante alrededor de 8 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró en una almohadilla de Celite® y MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc/heptano) para dar 6-(7-(*metoxicarbonil*)-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.3 g, 23%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.04 min; MS *m/z*: 374 (M+H)⁺.

Procedimiento general AH: Formación de un anillo heteroaromático protegido con *N*-tosilo

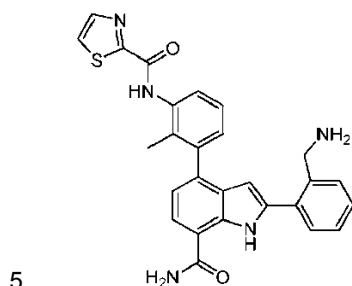
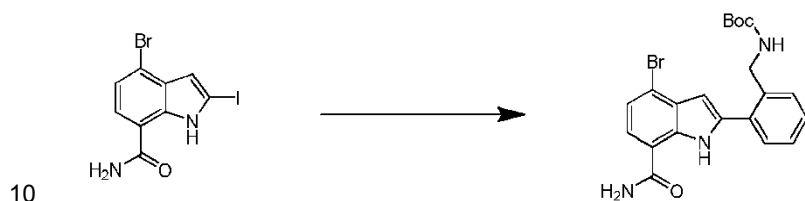
- 20 Una solución de un compuesto con un anillo *N*-heteroaromático, como indol o azaindol (1 equiv) en un solvente orgánico apropiado (como THF, DMF, DCE, tolueno o dioxano, preferentemente THF) se enfría opcionalmente hasta aproximadamente 0 °C y se le agrega una base (como NaH, KOH o NaOH, preferentemente NaH; 1 a 2 equiv, preferentemente 1.1 a 1.3 equiv). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 10 a 30 min y se le agrega cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (1 a 3 equiv, preferentemente 1 a 1.5 equiv). Opcionalmente se permite que la
- 25 mezcla se caliente hasta temperatura ambiente si se enfría, u opcionalmente se calienta a una temperatura de aproximadamente 30 a 90 °C hasta que se consume totalmente el compuesto *N*-heteroaromático de partida. Opcionalmente se puede agregar más base y reactivo de tosilación si fuera necesario. La mezcla de reacción se detiene por adición de agua y se extrae con un solvente orgánico (como EtOAc o DCM). La capa orgánica se aísla y se puede lavar opcionalmente, en ningún orden en particular, con agua y/o soluciones acuosas que contengan un ácido (como HCl, AcOH o NH₄Cl) y/o soluciones acuosas que contengan una base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH o NH₄OH) y/o soluciones acuosas que contengan una sal inorgánica (como NaCl, Na₂SO₃ o Na₂S₂O₃). La solución orgánica se puede secar después opcionalmente con un desecante (como MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidros), filtrar y concentrar al vacío para dar el compuesto deseado.

35 Ilustración del Procedimiento general AH

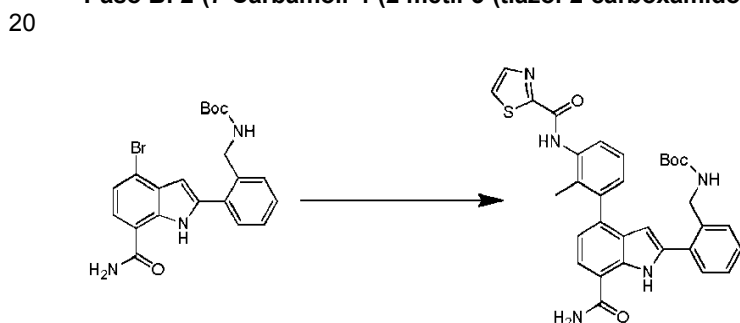
Preparación N° AH.1: 4-Bromo-1-tosil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-7-carbonitrilo



- 40 Se cargó un matraz con 4-bromo-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-7 carbonitrilo (0.985 g, 4.44 mmol, Preparación N° AD.1) en THF (30 mL). Se le agregó en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.213 g, 5.32 mmol) a aproximadamente 0 °C. Se dejó la mezcla en agitación durante alrededor de 15 min, después se agregó cloruro de
- 45 4-metil-bencenosulfonilo (0.930 g, 4.88 mmol) en una porción y se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 16 h. Se agregaron más NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.355 g, 0.89 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0.254 g, 1.33 mmol) en secuencia, y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-35% de EtOAc/heptano) para dar 4-bromo-1-tosil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-7-carbonitrilo (1.35 g, 81 %); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.51 min; MS *m/z*: 376, 378(M+H)⁺.

Ejemplo N° 1: *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida**Paso A: 2-(4-Bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo**

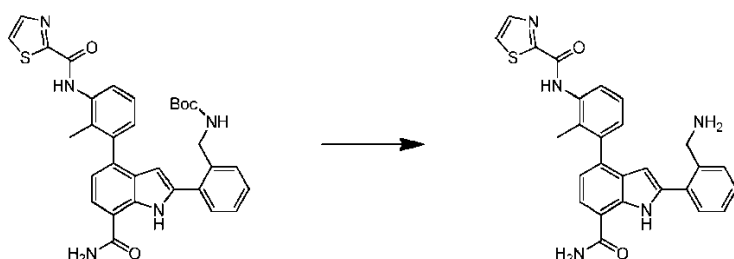
15 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida (2.5 g, 6.8 mmol, Preparación N° 1) en THF (185 mL), MeOH (25 mL) y agua (25 mL) se le agregó 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (2.7 g, 8.2 mmol, JW), Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g, 0.7 mmol) y Na₂CO₃ (2.2 g, 20.6 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C toda la noche bajo nitrógeno. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 2-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo crudo (2.5 g, 5.6 mmol).

Paso B: 2-(7-Carbamoil-4-(2-metil-3-(tiazol-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo

25 A una solución de 2-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)bencilcarbamato (2.5 g, 5.6 mmol) en THF (185 mL), MeOH (25 mL) y agua (25 mL) se le agregaron *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (2.3 g, 6.8 mmol, Preparación N° 4), Pd(dppf)Cl₂ (0.4 g, 0.6 mmol) y Na₂CO₃ (1.8 g, 16.9 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C toda la noche bajo nitrógeno. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 2-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)fenil)-1*H*-indol-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 92%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.57 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.04-7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

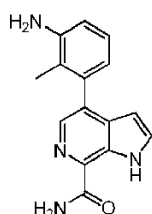
Paso C: *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

35

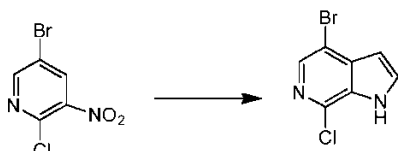


Una solución de 2-(7-carbamoyl-4-(2-metil-3-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)fenil)-1H-indol-2-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 5.2 mmol) en DCM (50 mL) y TFA (10 mL) se agitó a aproximadamente 25 °C durante alrededor de 6 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se agregó agua y la solución se basificó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH 9. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para proporcionar *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoyl-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (2.2 g, 89%): LC/MS (Tabla 1, Método b) TR = 2.53 min; MS *m/z*: 482(M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

10 **Ejemplo de referencia N° 2: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida**

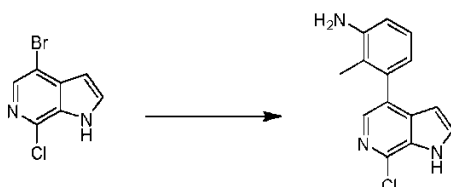


15 **Paso A: 4-Bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina**



20 A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 0.042 mol) en THF anhidro (150 mL), se le agregó gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (17 g, 0.127 mol) en THF a una temperatura de aproximadamente -30 a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente -30 a -40 °C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar *4-bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina* (3 g, 31%): ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 6.59-6.58 (d, *J* = 2.0, 1H).

30 **Paso B: 3-(7-Cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2-metilánilina**

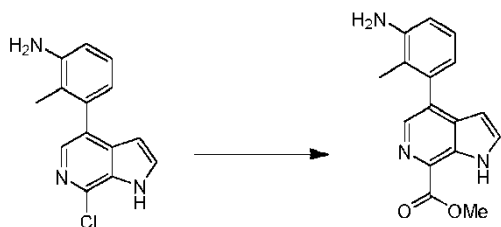


35 A una mezcla de 4-bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina [Matrix] (5 g, 21.6 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7.55 g, 32.4 mmol, CombiBlocks) y carbonato de sodio (1.6 g, 64.8 mmol) en THF (80 mL), MeOH (80 mL) y agua (20 mL), se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (1.6 g, 2.16 mmol) y la mezcla se desgasificó varias veces y se calentó hasta aproximadamente 70 °C toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar *3-(7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2-metilánilina* (2.2 g, 40%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H),

7.64 (d, $J = 2.4$, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.72-6.70 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.48 (d, $J = 6.8$, 1H), 6.2 (d, $J = 2.8$, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.82 (s, 3H).

Paso C: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxilato de metilo

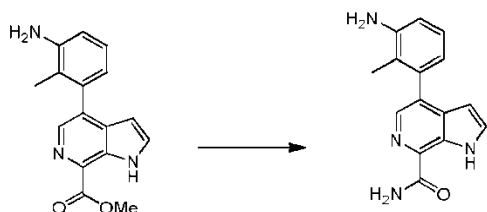
5



10 A una solución de 3-(7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-metilaniolina (800 mg, 3.1 mmol) en MeOH anhidro (80 mL), se le agregaron Et₃N (3.1 g, 31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.45 g, 0.62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 130 °C durante alrededor de 24 h bajo CO. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxilato de metilo (0.60 g, 69%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.65 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.02 (t, $J = 7.72$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 7.94$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 7.50$ Hz, 1 H) 6.26 (d, $J = 2.65$ Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.0 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H)

15

Paso D: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida



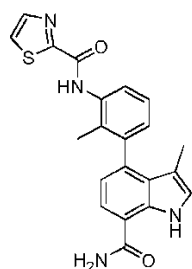
20

25 A una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxilato de metilo (600 mg, 2.13 mmol) en MeOH (10 mL), se le agregó amoníaco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH 30:1) para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (320 mg, 56%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.0-6.97 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.50 (d, $J = 4.4$, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.82 (s, 3H); (Tabla 1, Método d) TR = 1.95 min; MS m/z : 267 (M+H)⁺. (BtkIC₅₀ = C)

25

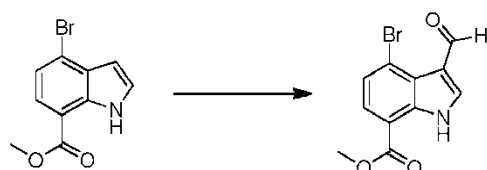
Ejemplo N° 3: N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

30



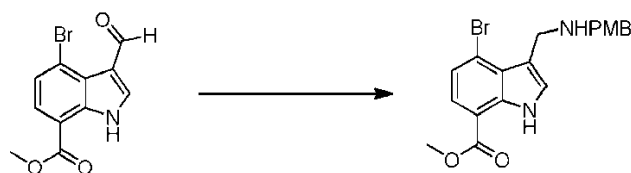
Paso A: 4-Bromo-3-formil-1H-indol-7-carboxilato de metilo

35



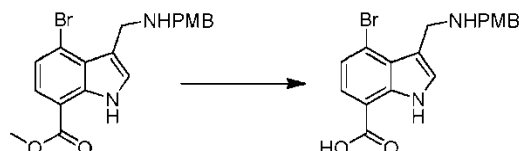
Se agregó gota a gota POCl_3 (2.4 mL, 26 mmol) en solución de DMF (60 mL) a 0°C y se agitó durante alrededor de 30 min. Después una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (5 g, 13 mmol, Preparación N° 1, paso B) en DMF (60 mL) se agregó gota a gota en la mezcla de reacción anterior a aproximadamente 0°C y se agitó durante alrededor de 20 min. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta aproximadamente 90°C durante alrededor de 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se basificó por adición de solución acuosa de NaOH hasta $\text{pH} = 8$ a 9. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 4-bromo-3-formil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (3.5 g, 95%): ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12.33 (a, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

Paso B: 4-Bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo



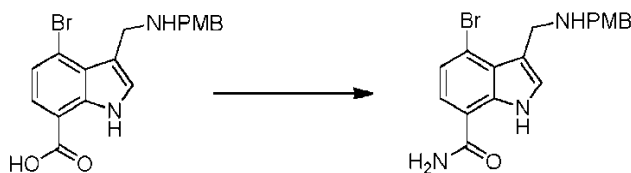
A una solución de 4-bromo-3-formil-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (3.5 g, 12.4 mmol) en DCE anhidro (50 mL) se le agregó (4-metoxifenil)metanamina (2.6 g, 18.6 mmol) y una cantidad catalítica de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Después se le agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13.2 g, 62 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cuando la reacción se completó, se agregó agua para detener la reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (4 g, 80%): ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 11.25 (a, 1H), 7.61-7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.85-6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.69 (m, 5H), 1.88 (s, 1H).

Paso C: Ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



A una solución de 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (5.4 g, 13.4 mmol) en THF (250 mL), MeOH (50 mL) y agua (50 mL) se le agregó LiOH (1.6 g, 67.0 mmol) y se calentó a reflujo durante alrededor de 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el solvente orgánico a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta $\text{pH} = 5$ a 6. Después la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con agua y se secó para proveer ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (4 g, 77%): ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 11.40 (a, 1H), 7.58-7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27-7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

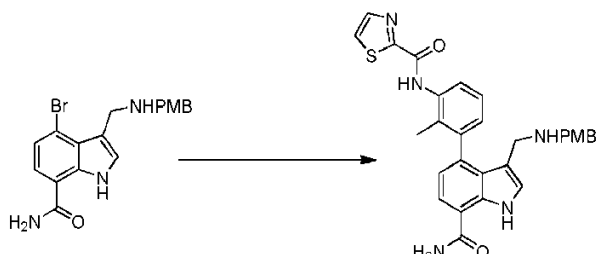
Paso D: 4-Bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Una mezcla de ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (9.3 g, 23.9 mmol), EDCI (5.5 g, 28.7 mmol) y HOBt (4.4 g, 28.7 mmol) en THF (350 mL) y DCM (420 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Después la mezcla de reacción se hizo burbujear con amoníaco gaseoso durante alrededor de 15 min a aproximadamente -60°C , después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se eliminó el solvente a presión reducida y se agregó MeOH. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró a presión

reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método s) para proporcionar 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1H-indol-1-carboxamida (2.1 g, 23%): LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.31 min; MS m/z: 388 (M+H)⁺

5 **Paso E: N-(3-(7-carbamoil-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida**



10 A una solución de 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1H-indol-7-carboxamida (100 mg, 0.26 mmol), N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (116 mg, 0.39 mmol, Preparación N° 4) y CsF (39 mg, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.4 mL) se le agregó Pd(PPh₃)₄ (29.8 mg, 0.03 mmol). Después la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 100 °C bajo nitrógeno durante alrededor de 12 h.

15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa (Tabla 1, Método r) para proporcionar N-(3-(7-carbamoil-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (10 mg, 8%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.05 (a, 1H), 10.23 (a, 1H), 8.14-8.10 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.27 (a, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.02-7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77-6.71 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 1H)

20

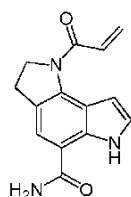
Paso F: N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



25 A una solución de N-(3-(7-carbamoil-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (10 mg, 0.02 mmol) en MeOH anhidro (5 mL) se le agregó Pd/C seco (5 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (50 Psi) toda la noche. Después la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método q) para proporcionar N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (1.1 mg, 15%): LC/MS (Tabla 1, Método j) TR = 3.05 min; MS m/z: 391 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

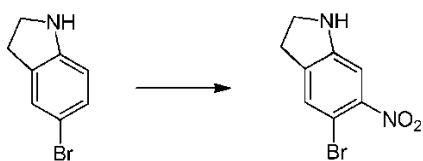
30

Ejemplo de referencia N° 4: 1-Aciloil-1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-e]indol-5-carboxamida



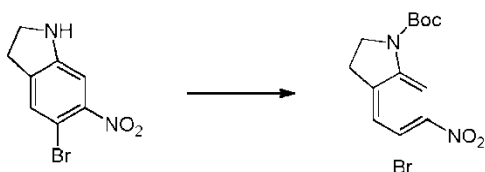
Paso A: 5-Bromo-6-nitroindolina

40



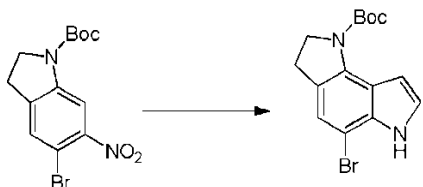
5 A una solución de 5-bromoindolina (12.33 g, 83 mmol) en H_2SO_4 (60 mL) se le agregó KNO_3 (7.55 mL, 74.7 mmol) a aproximadamente 0°C . La solución se agitó a $0-10^\circ\text{C}$ durante alrededor de 1 h, y después la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con NaCO_3 hasta aproximadamente pH 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL \times 3), la fase orgánica se secó con NaSO_4 , se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 20:1) para proporcionar 5-bromo-6-nitroindolina (12.3 g, 81%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H).

10 Paso B: 5-Bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo



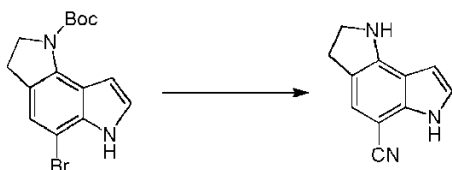
15 A una solución de 5-bromo-6-nitroindolina (7.5 g, 30.9 mmol) en DCM (750 mL) se le agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13.47 g, 61.7 mmol) a 0°C . Después se agregaron Et_3N (9.37 g, 93 mmol) y DMAP (0.337g, 3.09 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con DCM (300 mL \times 3) y la fase orgánica se secó con NaSO_4 , se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna de en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 30:1) para proporcionar 5-bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6.7 g, 63%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H) 1.57 (s, 9H).

25 Paso C: 5-Bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-e]indol-1(6H)-carboxilato de *tert*-butilo



30 A una mezcla de 5-bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 11.66 mmol) en THF (60 mL) se le agregó bromuro de vinilmagnesio (6.43 g, 49.0 mmol) a una temperatura de -40 a 50°C , después la mezcla resultante se agitó a una temperatura de -20 a -30°C durante alrededor de 2 h, y después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (100 mL \times 3). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 50:1) para proporcionar 5-bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-e]indol-1(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.7 g, 18%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.05-4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.07-3.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.5 (s, 9H).

40 Paso D: 1,2,3,6-Tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carbonitrilo

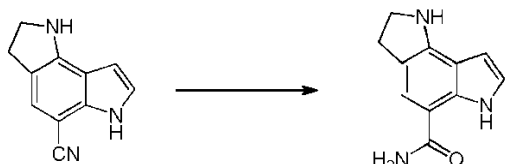


A la solución de 5-bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-e]indol-1(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0.178 mmol) en DMF (2 mL) se le agregaron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (12.53 mg, 0.107 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.56 mg, 0.018 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 145°C durante alrededor de 50 min por microondas bajo N_2 .

La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método aj) para proporcionar 1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carbonitrilo (20 mg, 61%): ^1H RMN (MeOD): δ 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.51 (d, $J = 3.2$, 1H), 3.82-3.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.23-3.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H).

5

Paso E: 1,2,3,6-Tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carboxamida



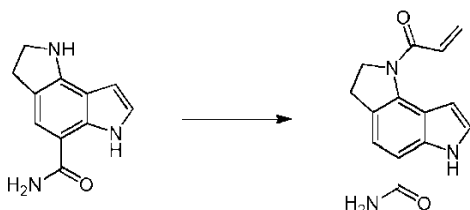
10

A una solución de 1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carbonitrilo (160 mg, 0.873 mmol) en DMSO (4 mL), se le agregó K_2CO_3 (300 mg, 2.171 mmol), y después se le agregó gota a gota H_2O_2 (4 mL, 39.2 mmol) a temperatura ambiente. Y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (20 mL \times 3) y la fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, se secó, se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método ak) para proporcionar 1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carboxamida (70 mg, 40%): LC/MS (Tabla 1, Método d) $R_t = 1.43$ min; MS m/z : 202 (M+H) $^+$.

15

Paso F: 1-Aciloil-1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carboxamida

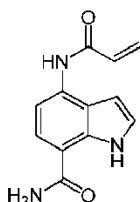
20



A una solución de 1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carboxamida (15 mg, 0.075 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó Et_3N (1 mL, 7.17 mmol) y después se le agregó gota a gota una solución de cloruro de aciloilo (10 mg, 0.11 mmol) en DCM (0.5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método t) para proporcionar 1-aciloil-1,2,3,6-tetrahidropirrolo[2,3-e]indol-5-carboxamida (12 mg, 63%): ^1H RMN: (DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.8-6.73 (m, 2H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.84-5.82 (d, $J = 10.4$, 1H), 4.25-4.21 (t, $J = 8.0$, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H); LC/MS (Tabla 1, Método d) $\text{TR} = 2.39$ min; MS m/z : 256 (M+H) $^+$. (Btk $\text{IC}_{50} = \text{B}$)

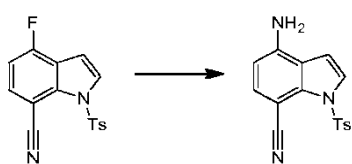
30

Ejemplo de referencia N° 5: 4-Acramido-1H-indol-7-carboxamida



35

Paso A: 4-Amino-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo

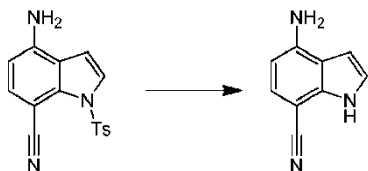


40

A una solución de 4-fluoro-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (500 mg, 1.59 mmol, Preparación N° 27, paso A) en 1,4

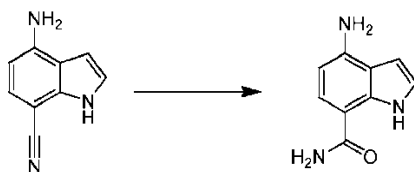
dioxano (5 mL), se le agregó amoníaco (2.5 mL, 116 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 120 °C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar 4-amino-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (100 mg, 20%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.86-7.84 (m, 2H), 7.77-7.76 (d, *J* = 4, 1H), 7.46-7.44 (d, *J* = 8, 2H), 7.37-7.35 (d, *J* = 8, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.46-6.44 (d, *J* = 8, 1H), 2.37 (s, 3H).

Paso B: 4-Amino-1*H*-indol-7-carbonitrilo



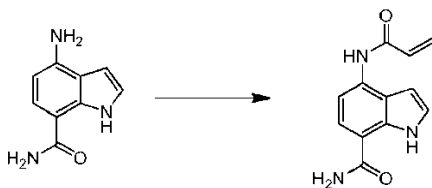
A una solución de 4-amino-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (90 mg, 0.289 mmol) en THF (2 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL) se le agregó LiOH (69 mg, 2.89 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 40 °C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le agregó agua, y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-amino-1*H*-indol-7-carbonitrilo (40 mg, 88%): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.43 (s, 1H), 7.21-7.19 (d, *J* = 8, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.20-6.18 (d, *J* = 8, 1H).

Paso C: 4-Amino-1*H*-indol-7-carboxamida



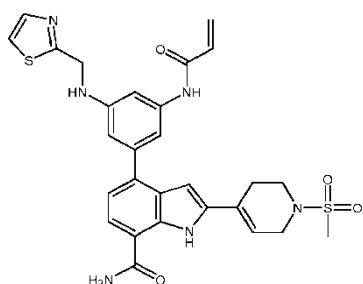
A una solución de 4-amino-1*H*-indol-7-carbonitrilo (40 mg, 0.254 mmol) en DMSO (2 mL), se le agregaron K₂CO₃ (52.8 mg, 0.382 mmol) y H₂O₂ al 30% (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL × 3), la fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar 4-amino-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 67%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, *J* = 8, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.10-6.08 (d, *J* = 8, 1H), 5.83 (s, 2H).

Paso D: 4-Acrlamido-1*H*-indol-7-carboxamida



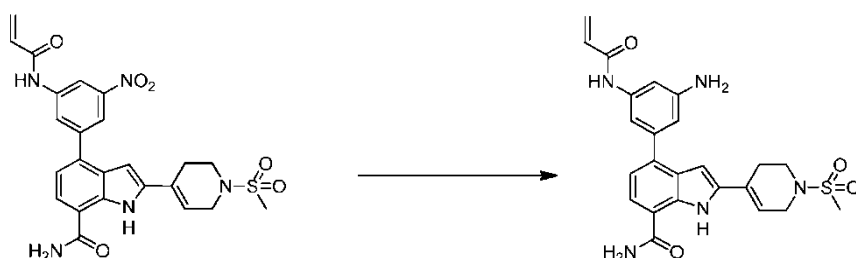
A una solución de 4-amino-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 0.171 mmol) en DCM (3 mL), se le agregaron DIEA (0.060 mL, 0.342 mmol) y cloruro de acrililo (18.60 mg, 0.205 mmol), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método u) para proporcionar 4-acrlamido-1*H*-indol-7-carboxamida (17 mg, 43%): LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.10 min; MS *m/z*: 230 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = C)

Ejemplo N° 6: 4-(3-Acrlamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



Paso A: 4-(3-Acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida

5



10

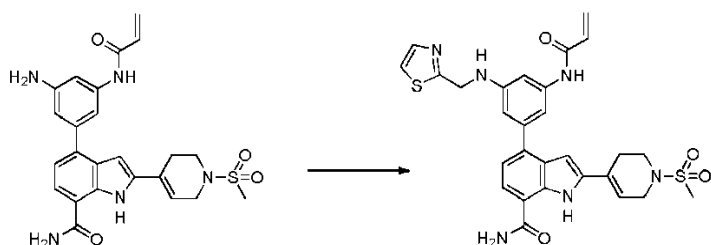
A un balón se le agregó 4-(3-acrilamido-5-nitrofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.175 g, 0.343 mmol, preparada usando **A** a partir de 4-bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparación N° 18) y clorhidrato de ácido 3-amino-5-nitrofenilborónico [CombiBlocks], **E** y cloruro de acrililo) en NMP (2 mL) y HCl, 37% (0.222 mL) para dar una suspensión roja. La reacción se calentó hasta aproximadamente 85 °C y se le agregó cloruro de estaño (II) (0.600 g, 0.316 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 85 °C durante alrededor de 1.5 h. Se agregó más cloruro de estaño (II) (2.39 g, 1.26 mmol) y la reacción se agitó posteriormente a aproximadamente 85 °C durante alrededor de 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregaron DCM (30 mL), MeOH (10 mL) y NaOH 1 N (15 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante alrededor de 2 h, se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. Se agregaron agua y EtOAc al residuo y se extrajo con EtOAc (4 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se agregó una columna de gel de sílice y se eluyó con 0-10% de MeOH en DCM. El material se purificó posteriormente por HPLC prep (Tabla 1, Método **ag**) para proporcionar 4-(3-acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (20 mg, 12%): LC/MS (Tabla 1, Método **g**) TR = 1.12 min.; MS *m/z*: 480 (M+H)⁺.

15

20

25

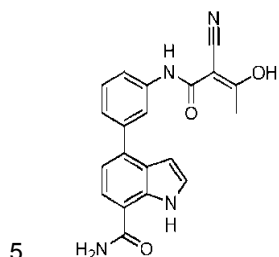
Paso B: 4-(3-Acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida



30

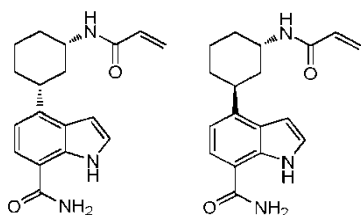
35

A una solución en agitación de 4-(3-acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (20 mg, 0.042 mmol) y tiazol-2-carbaldehído (4.03 μL, 0.046 mmol) en MeOH (1 mL) se le agregaron MP-cianoborohidruro (88 mg, 0.167 mmol) y ácido acético (9.55 μL, 0.167 mmol). La lechada se agitó a aproximadamente 40 °C durante alrededor de 40 h. La suspensión se filtró y la resina se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se pasó a través de una almohadilla de Si-carbonato. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep (10% de MeOH/DCM) seguido de una segunda purificación por TLC prep (5% de MeOH/DCM) para proporcionar 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (7.2 mg, 25%): LC/MS (Tabla 1, Método **g**) TR = 1.56 min.; MS *m/z*: 577 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

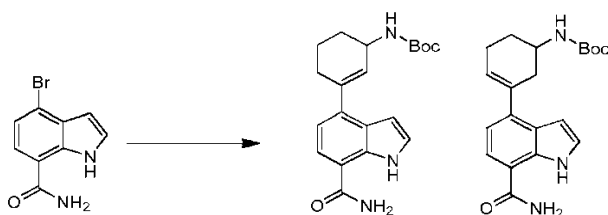
Ejemplo N° 7. (E)-4-(3-(2-Ciano-3-hidroxi-2-enamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida

Una mezcla de *N*-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (0.060 g, 0.166 mmol, Ejemplo N° E.2.1) y NaOH (0.008 g, 0.200 mmol) en MeOH (1.9 mL) se calentó en un vial a aproximadamente 60 °C. Después de alrededor de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó HCl acuoso 1 N para acidificar. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar (E)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxi-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.047 g, 78%) como un sólido, después de secar al vacío a aproximadamente 55 °C: LC/MS (Tabla 1, Método c) TR = 2.79 min.; MS *m/z*: 361 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = C)

15 **Ejemplo N° 8. 4-(*cis*-3-Acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida y Ejemplo N° 9. 4-(*trans*-3-Acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida**



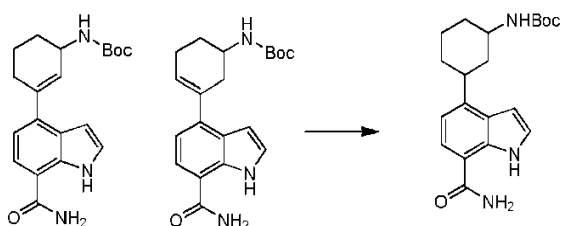
20 **Paso A: (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo**



A una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (296 mg, 1.237 mmol, Preparación N° 2), una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico y éster *tert*-butílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enil]-carbámico (400 mg, 1.237 mmol, U.S. 2009/0197864), Na₂CO₃ (328 mg, 3.09 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (101 mg, 0.124 mmol) en THF:MeOH:H₂O (relación: 4:2:2, 20 mL) en atmósfera de N₂, la mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®.

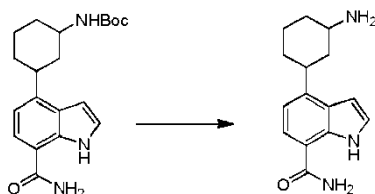
La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con H₂O (20 mL × 2), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método x) para proporcionar una mezcla de (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclohex-2-en-1-il) carbamato de *tert*-butilo y (3-(1-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 68%): LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.67 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺.

40 **Paso B: (3-(7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo**



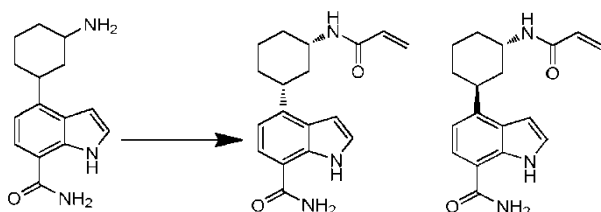
5 A una solución de (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohex-2-en-1-yl)carbamato de *tert*-butilo y (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohex-3-en-1-yl)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0.844 mmol) en THF (20 mL), se le agregó Pd/C (44.9 mg, 0.422 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (290 mg, 96%), que se usó directamente en el paso siguiente. LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.53 min; MS m/z: 358 (M+H)⁺.

10 **Paso C: 4-(3-Aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida**



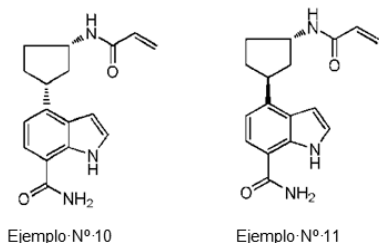
15 A una solución de (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 0.615 mmol) en MeOH (10 mL), se le agregó MeOH/HCl (10 mL) a aproximadamente 0 °C, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto crudo 4-(3-aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (100 mg, 63%), que se usó directamente en el paso siguiente. LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 0.54 min; MS m/z: 258 (M+H)⁺.

20 **Paso D: 4-(*cis*-3-Acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida y 4-(*trans*-3-Acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida**



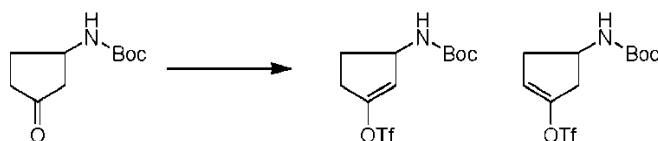
25 A una solución de 4-(3-aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (120 mg, 0.466 mmol) en DCM (3 mL), se le agregó DIEA (120 mg, 0.933 mmol), se le agregó gota a gota cloruro acrílico (42.2 mg, 0.466 mmol) a aproximadamente 0 °C y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 10 min, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método y) para proporcionar 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (27 mg, 19%) ¹H RMN: (MeOD) δ 7.59 (d, J = 8, 1H), 7.33 (d, J = 3.2, 1H), 6.95 (d, J = 8, 1H), 6.64 (d, J = 4, 1H), 6.26-6.17 (m, 2H), 5.67-5.58 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.37-1.34 (m, 1H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.56 min; MS m/z: 312 (M+H)⁺. (Btk Cl₅₀ = A) y 4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (33 mg, 23%) ¹H RMN: (MeOD) δ 7.58 (d, J = 8, 1H), 7.31 (d, J = 3.2, 1H), 6.98 (d, J = 8, 1H), 6.59 (d, J = 2.8, 1H), 6.52-6.46 (m, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.13-1.72 (m, 8H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.56 min; MS m/z: 312 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

40 **Ejemplo N° 10 y N° 11: 4-(*cis*-3-Acrilamidociclopentil)-1H-indol-7-carboxamida y 4-(*trans*-3-Acrilamidociclopentil)-1H-indol-7-carboxamida**



Paso A: Trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo y Trifluorometanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo

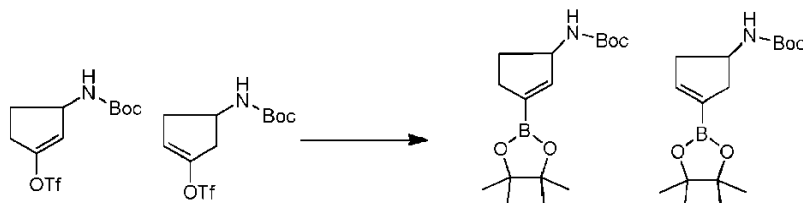
5



A una solución de LDA recién preparada (2 M en THF, 9.38 mL) se le agregó gota a gota (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (2.00 g, 10.0 mmol) en THF (4 mL) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante alrededor de 30 min y después se enfrió nuevamente hasta aproximadamente -78 °C. Una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (5.38 g, 15.1 mmol) en THF (10 mL) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción a aproximadamente -78 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. Se trató con EtOAc (30 mL), la mezcla se lavó con H₂O (20 mL × 3) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo y trifluorometanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo (0.82 g, 25%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

20

Paso B: (3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

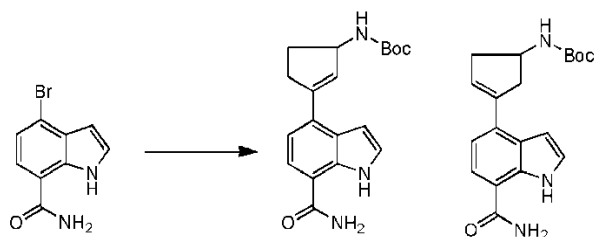


25

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo y trifluorometanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ilo (720 mg, 2.173 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (662 mg, 2.61 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (177 mg, 0.217 mmol) y KOAc (427 mg, 4.35 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) en atmósfera de N₂ se calentó a aproximadamente 100 °C toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con H₂O (20 mL × 2), se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice para dar mezcla cruda de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.42 g, 63%), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

35

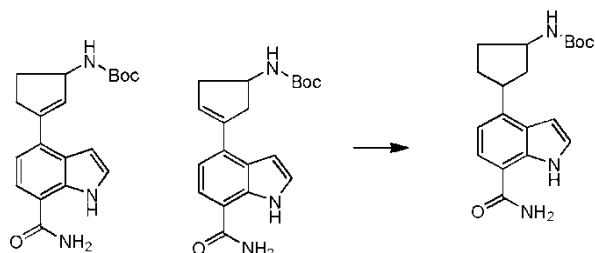
Paso C: (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



5 A una solución de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (325 mg, 1.36 mmol, Preparación N° 2), (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (420 mg, 1.36 mmol), Na₂CO₃ (360 mg, 3.4 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (111 mg, 0.136 mmol) en THF:MeOH:H₂O (relación: 4:2:2, 15 mL) en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a aproximadamente 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el complejo de Pd. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con H₂O (20 mL × 2), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método y) para proporcionar una mezcla de (3-(1-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il) carbamato de *tert*-butilo y (3-(1-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.32 g, 69%): LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.65 min; MS m/z: 342 (M+H)⁺.

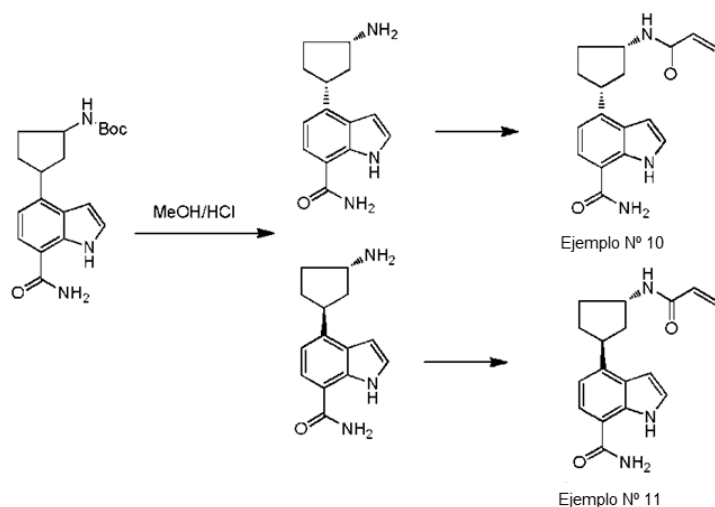
Paso D: (3-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopent)carbamato de *tert*-butilo

15



20 A una solución de (3-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0.844 mmol) en THF (20 mL), se le agregó Pd/C (44.9 mg, 0.422 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (3-(1-carbamoi-1*H*-indol-4-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo crudo (0.29 g, 96%), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.50 min; MS m/z: 344 (M+H)⁺.

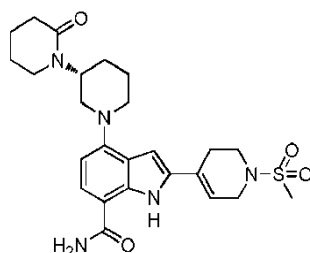
25 **Paso E: 4-(*cis*-3-Aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida y 4-(*trans*-3-Aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida**



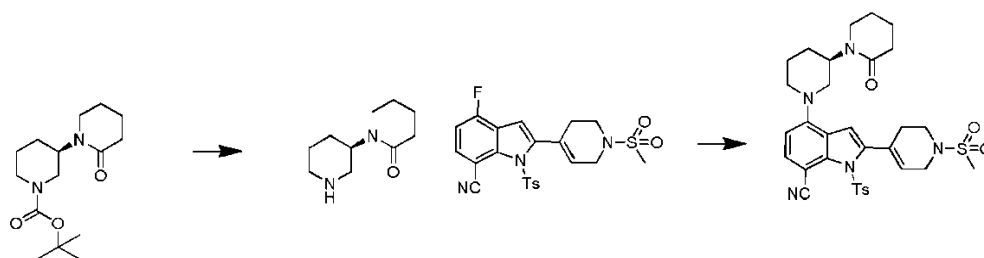
30

A una solución de (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0.728 mmol) en MeOH (10 mL), se le agregó MeOH/HCl (10 mL) a aproximadamente 0 °C y la mezcla se agitó durante alrededor de 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método t) para proporcionar 4-(*trans*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10 mg, 6%) y 4-(*cis*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 28%). A una solución de 4-(*cis*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0.206 mmol) en DCM (3 mL), se le agregó DIEA (53 mg, 0.411 mmol), después se le agregó gota a gota cloruro de acrililo (18.60 mg, 0.206 mmol) a aproximadamente 0 °C y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 10 min, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método z) para dar 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 33%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.59 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30-6.20 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 8.8, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.48 min; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk Cl₅₀ = A) A una solución de 4-(*trans*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10 mg, 0.041 mmol) en DCM (1 mL), se le agregó DIEA (11 mg, 0.082 mmol), después se le agregó gota a gota cloruro de acrililo (3.72 mg, 0.041 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 10 min, después se concentró y se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método z) para dar 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1.1 mg, 9%): ¹H RMN (MeOD) δ 7.60 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2, 1H), 6.33-6.20 (m, 2H), 5.67-5.64 (m, 1H), 4.50-4.49 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.47 min; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (BtklC₅₀ = A)

Ejemplo N° 12*: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

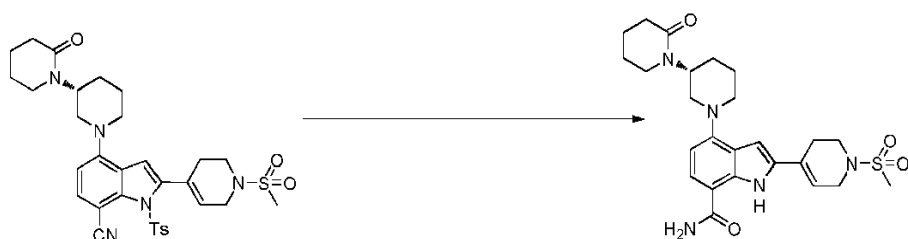


Paso A: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo



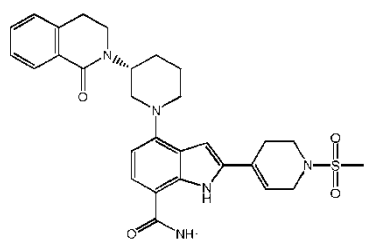
A una solución de (*R*)-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0.354 mmol, WO 2011/029046) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (1.000 mL). La reacción se agitó durante alrededor de 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y se agregó una mezcla de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (168 mg, 0.354 mmol, Preparación N° 27) y TEA (0.197 mL, 1.417 mmol) en DMSO (2 mL). El vial se selló y la reacción se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 30 min. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo en DCM, después se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se pasó a través de un separador de fases para eliminar el agua residual. Se evaporó y se sometió a cromatografía en gel de sílice para eluir con un gradiente de 0-100% de EtOAc/hexano para proporcionar (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-1-carbonitrilo crudo (0.041 g, 18.21%).

Paso B: (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

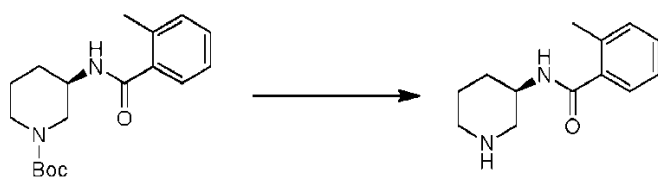


Se agitó una mezcla de Cs_2CO_3 (20.50 mg, 0.063 mmol) y (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (40 mg, 0.063 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1.000 mL) a temperatura ambiente toda la noche. La solución se diluyó con agua (15 mL) y se agitó durante alrededor de 20 min. Se agregó DCM para disolver la suspensión y la mezcla se filtró a través de un separador de fases Biotage. Se recogieron las fases orgánicas y se concentraron. El producto intermedio se disolvió en *t*-butanol (1 mL) y DMSO (0.500 mL) y se agregaron NaOH (0.377 mL, 0.755 mmol) y peróxido de hidrógeno (0.175 mL, 1.699 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 20 min a temperatura ambiente y se le agregó NH_4Cl saturado (1 mL). La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se agitó durante alrededor de 15 min. Los sólidos se recogieron por filtración lavando varias veces con agua, se secaron al vacío y se purificaron por HPLC prep (Tabla 1, Método aq). Las muestras se retornaron y se disolvieron en DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se filtraron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron para proporcionar (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (3 mg, 9.54%); LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.37 min; MS m/z : 500 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Ejemplo N° 13*: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

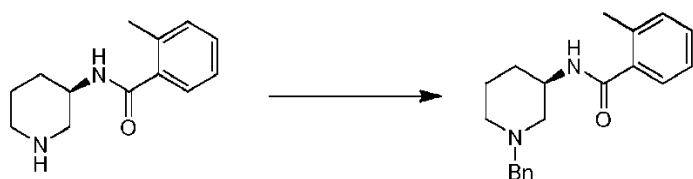


Paso A: (*R*)-2-Metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida



Una mezcla de (*R*)-3-(2-metilbenzamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19.0 g, 59.7 mmol, preparado usando **D** a partir de (*R*)-3-amino piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido 2-metilbenzoico) en HCl (2 N en MeOH, 300 mL, 600 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h, después se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida cruda (20.0 g), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B: (*R*)-*N*-(1-Bencilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida



A una solución de (*R*)-2-metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida (20.0 g, cruda) y TEA (30.1 g, 298.5 mmol) en DCM (260

mL) se le agregó gota a gota BnBr (11.2 g, 65.7 mmol) a temperatura ambiente en el transcurso de alrededor de 30 min. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después que se completó, se agregó DCM (1 L) y la mezcla se lavó con H₂O (3 × 100 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-*N*-(1-bencilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida (12.0 g, 65% en dos pasos):

5

Paso C: (*R*)-2-(1-Bencilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona



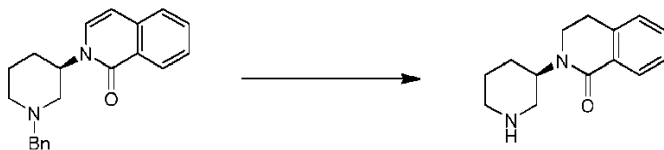
10

A la solución de (*R*)-*N*-(1-bencilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida (12.0 g, 38.9 mmol) en THF se le agregó gota a gota *n*-BuLi (2.5 M, 32.7 mL) a una temperatura entre -22 y -14 °C, en el transcurso de alrededor de 30 min. La solución rojo oscuro resultante se agitó a aproximadamente -22 °C durante alrededor de 30 min y se le agregó DMF a una temperatura por debajo de aproximadamente -14 °C (interna). Una vez que se completó la adición, la solución se agitó a aproximadamente -22 °C durante alrededor de 30 min. Después se le agregó lentamente HCl (acuoso 6 N, 25 mL, 150 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se basificó por adición de NaOH saturado a aproximadamente 0 °C hasta pH 14 y se extrajo con DCM (3 × 500 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-(1-bencilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona (12.0 g, 97%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.35 min; MS m/z: 319 (M+H)⁺.

15

20

Paso D: (*R*)-2-(Piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona



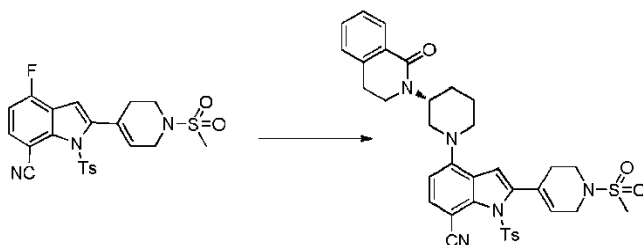
25

Una mezcla de (*R*)-2-(1-bencilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona (12 g, 37.7 mmol) y Pd(OH)₂ (0.5 g) en MeOH se agitó a aproximadamente 50 °C en atmósfera de H₂ (50 psi) toda la noche. Después la mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proveer 6.3 g del producto crudo que se recristalizó en una mezcla de MTBE (15 mL) y HCl/MeOH (5 mL) para proporcionar (*R*)-2-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (sal de HCl) como un sólido (2.1 g, 21%): ¹H RMN (MeOD) 7.95 (d, *J* = 8, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.12-1.87 (m, 4H); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.05 min; MS m/z: 231 (M+H)⁺.

30

35

Paso E: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo



40

Una mezcla de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (318 mg, 0.672 mmol, Preparación N° 27), clorhidrato de (*R*)-2-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (179 mg, 0.672 mmol) y TEA (0.374 mL, 2.69 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 20 min. La reacción se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante otros 30 min. Se agregó agua (50 mL) y se extrajo en DCM. La solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se pasó a través de un separador de fases para eliminar el agua residual. Las fases orgánicas se concentraron y se sometieron a a cromatografía en gel de sílice para eluir con un gradiente de 0-100% de EtOAc/hexano para

45

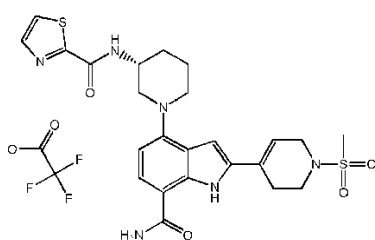
proporcionar (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo crudo (110 mg, 24%). El material se utilizó sin purificación adicional.

5 **Paso F:** (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

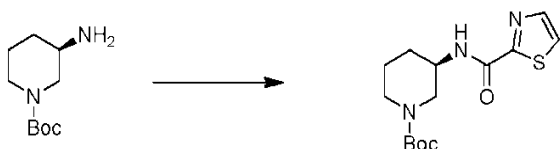


10 Se agitó una mezcla de Cs_2CO_3 (51.9 mg, 0.159 mmol) y (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (109 mg, 0.159 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1.000 mL) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se agitó durante alrededor de 20 min. El precipitado se recogió por filtración y la torta de filtración se lavó con agua. La torta de filtración se disolvió en *t*-butanol (1 mL) y DMSO (0.500 mL) y se agregaron NaOH (0.956 mL, 1.91 mmol) y peróxido de hidrógeno (0.444 mL, 4.30 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 20 min a temperatura ambiente y se le agregó NH_4Cl saturado (1 mL). La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se agitó durante alrededor de 15 min. Los sólidos se recogieron por filtración lavando varias veces con agua y se secaron al vacío. Los sólidos resultantes se purificaron por HPLC prep (Tabla 1, Método ap). Las muestras se retornaron y se disolvieron en DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se filtraron a través de un separador de fases Biotage, y se concentraron. El residuo se secó posteriormente en una estufa de vacío a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 48 h para proveer (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 34%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.63 min; MS m/z: 548 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

25 **Ejemplo N° 13A*:** (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



30 **Paso A:** (*R*)-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

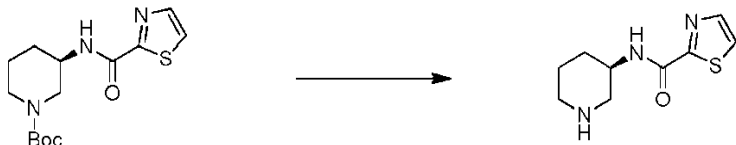


35 A una solución de (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 9.99 mmol) y ácido tiazol-2-carboxílico (1.29 g, 9.99 mmol) en DCM (40 mL) se le agregaron HATU (4.85, 12.5 mmol) y DIEA (3.87 g, 29.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 × 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (80 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (80 mL), y se secaron en Na_2SO_4 . El solvente se concentró a presión reducida para proveer el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar (*R*)-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.2 g, 71%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 3.42 (a, 2H), 3.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 7.36 (a, 1H), 7.57 (t, *J* = 3.2 Hz,

1H), 7.84 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H).

Paso B: (R)-N-(Piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

5



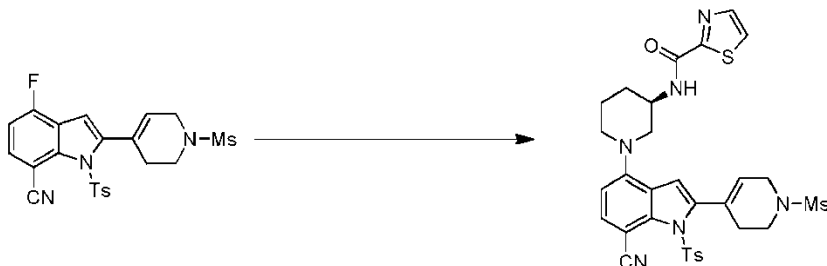
10

A una solución de (R)-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.9 g, 6.1 mmol) en EtOAc (20 mL) se le agregó gota a gota HCl/EtOAc (20 mL) a aproximadamente 0 °C, después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 3 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración fue higroscópica. La torta de filtración se disolvió en agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 × 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-N-(piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (1.2 g, 5.68 mmol, 93%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.79-1.66 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.87-2.70 (m, 3H), 3.15-2.88 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.84 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H).

15

Paso C: (R)-N-(1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

20



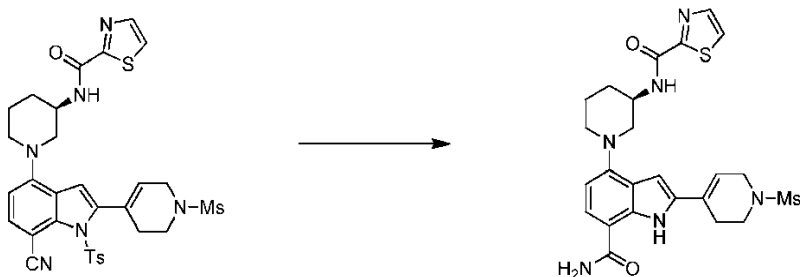
25

Una mezcla de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrilo (200 mg, 0.422 mmol, Preparación N° 27), (R)-N-(piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (178 mg, 0.842 mmol) y TEA (170 mg, 1.680 mmol) en DMSO (2 mL) se calentó en condiciones de microondas a aproximadamente 120 °C durante alrededor de 1 h. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 20 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por TLC prep (DCM:MeOH = 75:1) para proporcionar (R)-N-(1-(1-ciano-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (20 mg, 7%): LC/MS (Tabla 1, Método m) TR = 2.24 min; MS m/z : 665 (M+H)⁺.

30

Paso D: (R)-N-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

35

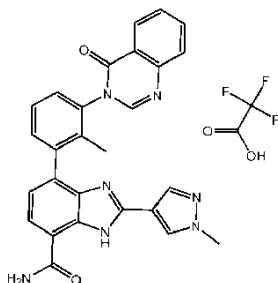


40

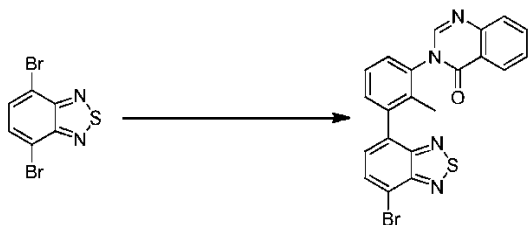
Una mezcla de (R)-N-(1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (76 mg, 0.114 mmol), NaOH (54.9 mg, 1.37 mmol) y H₂O₂ al 30% (350 mg, 3.09 mmol) en la mezcla de DMSO (1 mL) y n-butanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 24 h. Después se agregó NH₄Cl acuoso saturado (2 mL), se diluyó con agua (30 mL) y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua y el producto crudo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH 50:1) para

proporcionar (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (32 mg, 53%); LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.90 min; MS m/z: 529 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

5 **Ejemplo de referencia N° 14: 2-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamida**

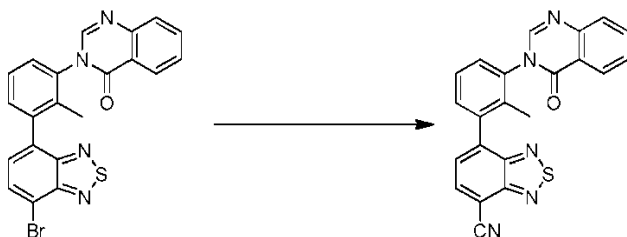


10 **Paso A: 3-(3-(7-Bromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona**



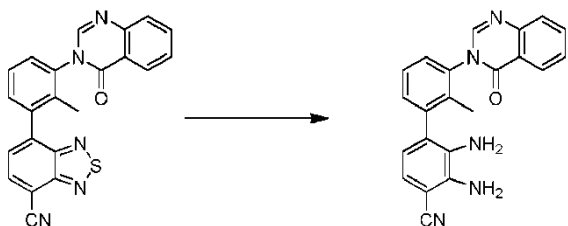
15 A una solución de 4,7-dibromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol (1.029 g, 3.5 mmol) y 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (1.141 g, 3.15 mmol, WO 2011159857) en la mezcla de tolueno (40 mL), MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se le agregaron Na₂CO₃ (0.742 g, 7.00 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.081 g, 0.070 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C durante 24 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 1:1) para proveer 3-(3-(7-bromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (1.0 g, 64%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.40-8.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.41-7.39 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).

25 **Paso B: 7-(2-Metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-carbonitrilo**



30 A una solución de 3-(3-(7-bromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (0.449 g, 1 mmol) en DMF (12 mL) se le agregaron Zn(CN)₂ (0.076 g, 0.650 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.046 g, 0.040 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 160 °C durante alrededor de 15 min en atmósfera de N₂ en un reactor de microondas. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (4 x). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se diluyó con éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 1:1) para proporcionar 1-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-carbonitrilo (0.3 g, 76%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.33-8.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.10-8.06 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.63-7.61 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.39-7.37 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H).

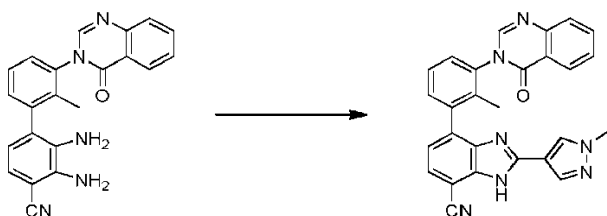
40 **Paso C: 2,3-Diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo**



- 5 A una solución de 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (0.53 mg, 1.34 mmol) en AcOH (50 mL) se le agregó zinc (1.75 g, 26.8 mmol), la mezcla se calentó hasta aproximadamente 120 °C durante alrededor de 2 h. El solvente se concentró y el residuo se tomó en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 1:1 a 0:1) para proporcionar 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (0.4 g, 81%): LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.33 min; MS m/z: 368 (M+H)⁺.

Paso D: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo

15

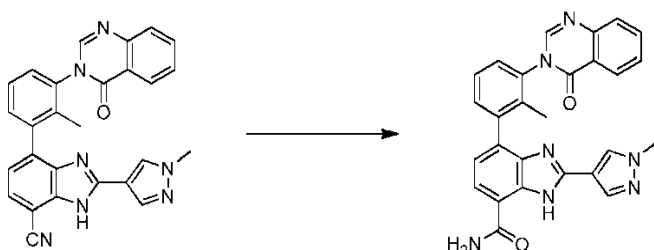


- 20 A una solución de 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (400 mg, 1.09 mmol) en DMF (15 mL) se le agregaron 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (240 mg, 2.18 mmol) y TMSCl (0.417 mL, 3.27 mmol). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 100 °C durante alrededor de 30 min en un reactor de microondas. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (4 x). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (se eluyó con éter de petróleo:EtOAc = 1:1 después EtOAc:MeOH = 50:1) para proporcionar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo (200 mg, 40%): LC/MS (Tabla 1, Método m) TR = 1.78 min; MS m/z: 458 (M+H)⁺.

25

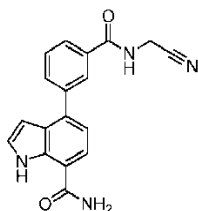
Paso E: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

30

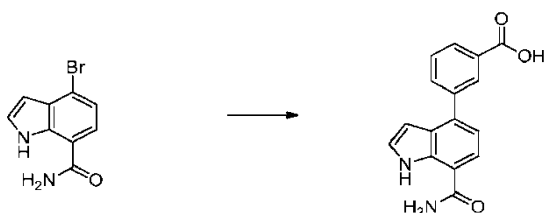


- 35 A una solución de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo (278 mg, 0.608 mmol) en la mezcla de butanol (6 mL) y DMSO (3 mL) se le agregaron NaOH (292 mg, 7.29 mmol) y H₂O₂ (1.68 mL, 16.4 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 24 h a aproximadamente 25 °C. La solución resultante se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método n) para proporcionar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (140 mg, 48%): LCMS (Tabla 1, Método d) TR = 2.53 min; MS m/z: 476 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

40

Ejemplo N° 15: 4-(3-((Cianometil)carbamoil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida

5

Paso A: Ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico

10

Una mezcla de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (0.5 g, 2.091 mmol, Preparación N° 2), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0.565 g, 3.14 mmol) y carbonato de sodio (2.61 mL, 5.23 mmol) en DME (10.00 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante alrededor de 5 min, después se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.121 g, 0.105 mmol). El recipiente de la reacción se selló y se calentó con microondas (Biotage Initiator) a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 45 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de 50 mL de agua. El precipitado se filtró, se secó al aire y se usó sin purificación adicional. Después este crudo se disolvió en THF (25 mL) y se trató con solución de hidróxido de litio (0.250 g, 10.46 mmol) en agua (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se eliminó el THF y la capa acuosa se extrajo con DCM para eliminar el óxido de trifenilfosfina. Después la fase acuosa se acidificó con solución de HCl 1 N hasta aproximadamente pH 2. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.58 g de ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico crudo, como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.37 min; MS m/z 281 (M+H)⁺.

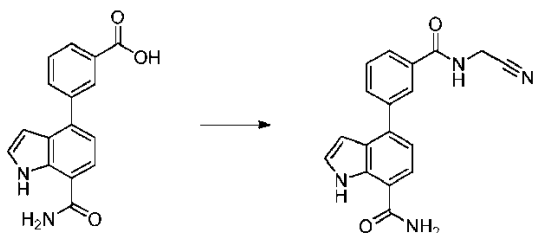
15

20

25

Paso B: 4-(3-((Cianometil)carbamoil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida

25

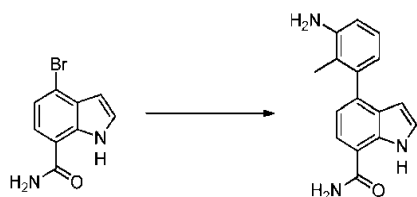


30

Una mezcla de ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico (0.1 g, 0.357 mmol), TBTU (0.172 g, 0.535 mmol) y DIEA (0.249 mL, 1.43 mmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 5 min, seguido de la adición de clorhidrato de 2-aminoacetronitrilo (0.040 g, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura toda la noche. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se secó y el crudo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método i) para dar cianometil)carbamoil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.065 g, 57%) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.30 min; MS m/z 319 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = C)

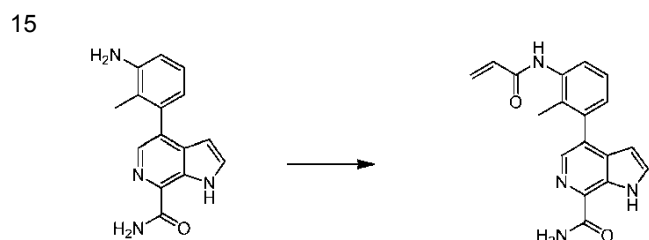
35

Ejemplo de referencia N° 16: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida



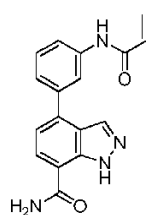
Una mezcla de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (1.28 g, 5.35 mmol, Preparación N° 2), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.37 g, 5.89 mmol, Combi-Blocks), Na₂CO₃ (1.70 g, 16.06 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.392 g, 0.535 mmol) en THF (41.8 mL), MeOH (5.86 L1) y agua (5.86 mL) se agitó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna en gel de sílice con 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto crudo. El residuo se trituró con DCM (2 x con ultrasonido durante alrededor de 5 min), se filtró, se lavó con DCM y se secó a presión reducida para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (0.86 g, 61%): LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.03 min; MS m/z: 266 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = C)

Ejemplo N° 17: 4-(3-Acrilamido-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida

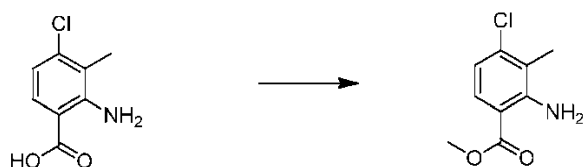


A una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (3.0 g, 11.3 mmol, Ejemplo de referencia N° 2) y TEA (3.14 mL, 22.5 mmol) en THF (113 mL) se le agregó lentamente cloruro de acrililo (1.01 mL, 12.4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida, se le agregó agua (100 mL) y la suspensión se sometió a ultrasonido durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (100 mL) y éter (100 mL), y se secó para dar 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (3.05 g, 85%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.27 min; MS m/z: 321 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo de referencia 18: 4-(3-Acrilamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida



Paso A: 2-Amino-4-cloro-3-metilbenzoato de metilo

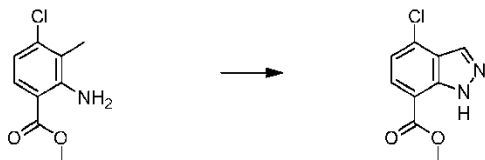


A una mezcla de ácido 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoico (5.0 g, 26.9 mmol, enamina) y carbonato de cesio (13.2 g, 40.4 mmol) en DMF (100 mL) se le agregó yodometano (1.77 mL, 28.3 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. Se le agregó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-60% EtOAc en heptano) para proporcionar 2-amino-4-cloro-3-

metilbenzoato de metilo (4.48 g) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.74 min; MS m/z 200 (M+H)⁺.

Paso B: 4-Cloro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo

5

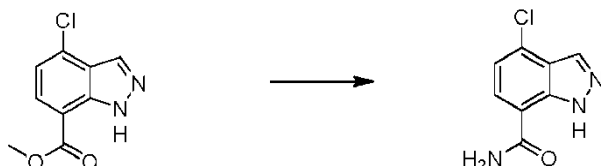


10

A una solución de 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoato de metilo (4.5 g, 22.5 mmol) en CHCl_3 (100 mL) se le agregó anhídrido acético (4.89 mL, 51.8 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h, seguido de la adición de nitrito de isopentilo (6.68 mL, 49.6 mmol) y acetato de potasio (0.664 g, 6.76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 18 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se secó en sulfato de magnesio. El filtrado se concentró para proporcionar 4-cloro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo crudo (4.46 g): LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.47 min; MS m/z 211 (M+H)⁺.

15

Paso C: 4-Cloro-1H-indazol-7-carboxamida

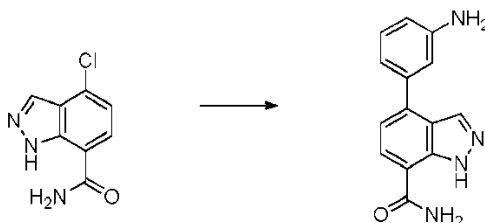


20

A una suspensión de 4-cloro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (4.3 g, 20.4 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) se le agregó una solución de KOH (1.69 g, 26.5 mmol) en agua (75 mL). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h para dar una solución clara. El solvente se eliminó y el residuo se trató con HCl 1 N para precipitar el ácido crudo, que se usó sin purificación adicional. Una mezcla de este ácido crudo (0.5 g, 2.54 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0.731 g, 3.82 mmol) y HOBt (0.584 g, 3.82 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 60 min, después se le agregó amoníaco (solución 0.5 N en 1,4-dioxano, 50.9 mL, 25.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 6 h. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se trató con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 4-cloro-1H-indazol-7-carboxamida (0.43 g) como un sólido; LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 1.00 min; MS m/z 196 (M+H)⁺.

30

Paso D: 4-(3-Aminofenil)-1H-indazol-7-carboxamida

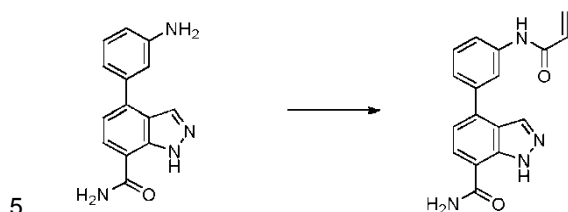


35

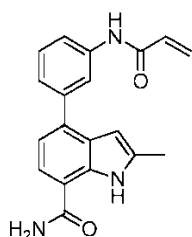
Una suspensión de 4-cloro-1H-indazol-7-carboxamida (0.15 g, 0.767 mmol), (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (0.367 g, 1.15 mmol), carbonato de cesio (0.75 g, 2.3 mmol) en DME (4.0 mL) y agua (2.0 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después se le agregó tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (0.07 g, 0.077 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0.037 g, 0.077 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó usando Biotage Initiator a aproximadamente 140 °C durante alrededor de 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (30-100% de EtOAc/heptano). Después este producto se disolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (5 mL, 64.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se eliminaron el exceso de TFA y solvente para proporcionar trifluoroacetato de 4-(3-aminofenil)-1H-indazol-7-carboxamida crudo (0.195 g) como un sólido. LC/MS (Tabla 1, Método g) TR = 0.25 min; MS m/z 253(M+H)⁺.

40

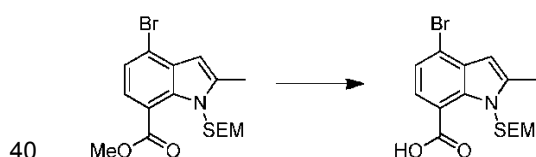
45

Paso E: 4-(3-Acridamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida

Una suspensión de 4-(3-aminofenil)-1H-indazol-7-carboxamida, TFA (0.1 g, 0.27 mmol) y DIEA (0.143 mL, 0.819 mmol) en THF (2.5 mL) se enfrió en un baño de hielo y se le agregó lentamente cloruro de acrililo (0.026 mL, 0.31 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con MeOH y se agitó durante alrededor de 5 min. Después se eliminó el solvente al vacío y el residuo se trituró con DCM para proporcionar 4-(3-acridamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida (56 mg) como un sólido: ^1H RMN (*d*-DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.00 (d, $J = 7.48$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J = 7.70$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.59 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 7.59$ Hz, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 1 H) 6.17 - 6.36 (m, 1 H) 5.60 - 5.97 (m, 1 H). (Btk IC₅₀ = A)

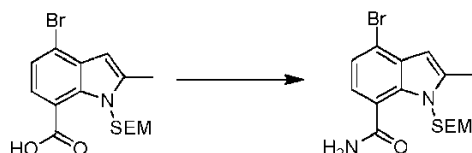
Ejemplo N° 19: 4-(3-Acridamidofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida**Paso A: 4-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo**

A una solución de diisopropilamina (1.45 mL 10.1 mmol) y THF anhidro (30 mL), se le agregó una solución de *t*-BuLi (11 mL, 11.7 mmol) en pentano a aproximadamente -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. Después se le agregó una solución de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (3 g, 7.81 mmol, Preparación N° 10, paso A) en THF anhidro (10 mL) a aproximadamente -78 °C. Después de alrededor de 2 h, se le agregó una solución de yodometano (2.216 g, 15.61 mmol) en THF anhidro (10 mL) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se continúa agitando durante alrededor de 2 h a aproximadamente -78 °C. La mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (500 mL \times 3). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método **ao**) para proporcionar 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (1 g, 32%) como un sólido: ^1H RMN (CDCl₃) δ 7.51-7.49 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.39-7.37 (d, $J = 8$, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso B: Ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxílico

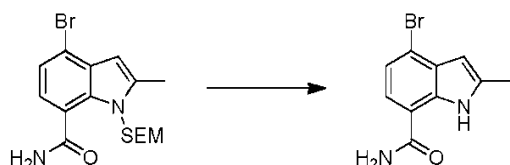
A una solución de 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0.6 g, 1.5 mmol) en MeOH (3 mL), THF (6 mL) y agua (3 mL), se le agregó LiOH (0.361 g, 15.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 45 °C durante alrededor de 3 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH < 3 por adición de HCl 1 N, después se extrajo con EtOAc (300 mL × 3), y la fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0.5 g, 86%) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13.32 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso C: 4-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



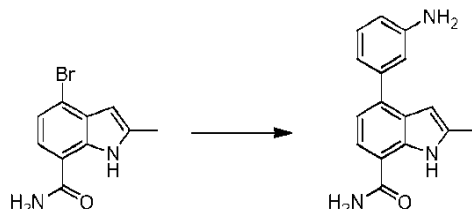
A una solución de ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0.5 g, 1.30 mmol) en THF (10 mL) y DCM (12 mL), se le agregaron HOBT (0.299 g, 1.95 mmol) y EDCI (0.374 g, 1.95 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 hora a temperatura ambiente, después se hizo burbujear con NH₃ gaseoso durante alrededor de 20 min y se continuó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL × 3), la fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.45 g, 90%) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36-7.34 (d, J = 8, 1H), 7.20-7.18 (d, J = 8, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso D: 4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



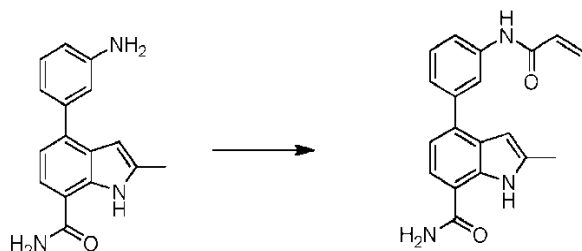
A una solución de 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (350 mg, 0.913 mmol) en THF (15 mL) se le agregaron TBAF (2.4 g, 9.13 mmol) y etano-1,2-diamina (1.1 g, 18.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (180 mg, 78%) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, J = 8, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

Paso E: 4-(3-Aminofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



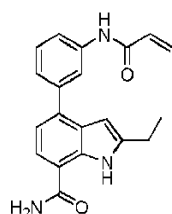
A una solución de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (180 mg, 0.711 mmol) en THF (8 mL) y agua (4 mL) y MeOH (4 mL) se le agregaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (187 mg, 0.853 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (104 mg, 0.142 mmol) y Na₂CO₃ (226 mg, 2.13 mmol), y la solución se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar 4-(3-aminofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (80 mg, 42%) como un sólido: ¹H RMN (MeOD) δ 10.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.63 (d, J = 12, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 8, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.58-6.56 (d, J = 8, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

Paso F: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



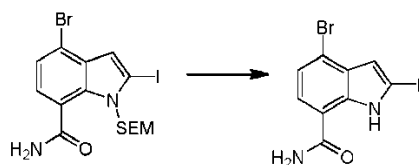
5 A una solución de 4-(3-aminofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (80 mg, 0.302 mmol) en DCM (6 mL), se le agregaron cloruro de acrililo (40.9 mg, 0.452 mmol) y DIEA (0.105 mL, 0.603 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante alrededor de 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método an) para dar 4-(3-acrilamidofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (10 mg, 11%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método j) TR = 2.07 min; MS m/z: 320 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo N° 20: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida



15

Paso A: 4-Bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida

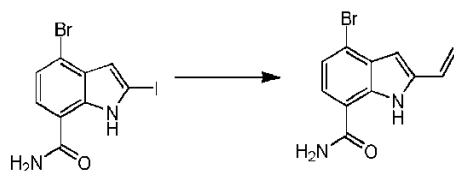


20

25 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida (1.5 g, 3.03 mmol, Preparación N° 24) en THF (20 mL) se le agregaron TBAF (15.84 g, 60.6 mmol) y etano-1,2-diamina (1.82 g, 30.3 mmol) y la solución se calentó a reflujo toda la noche. La solución se concentró a presión reducida y se le agregaron agua (30 mL) y EtOAc (30 mL), y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 10:1 a 1:1) para proporcionar 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (700 mg, 63%): LC/MS (Tabla 1, Método k) TR = 1.91 min; MS m/z: 367 (M+H)⁺.

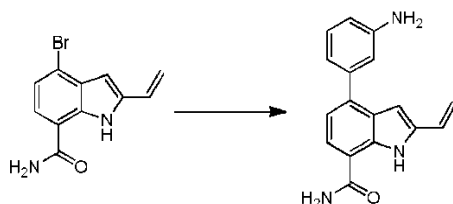
Paso B: 4-Bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida

30

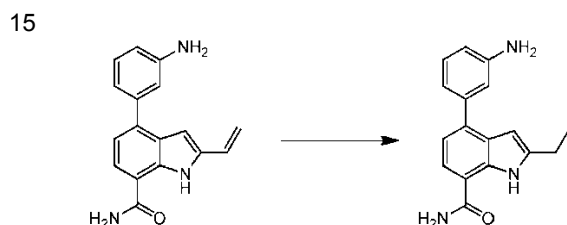


35 A una solución de 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (0.630 g, 1.726 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 mL) y agua (0.5 mL), se le agregaron CsF (0.787 g, 5.18 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.242 g, 0.345 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (254 mg, 1.899 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 90 °C durante alrededor de 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (0.140 g, 31%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 7.2-7.12 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25-5.78 (m, 2H), 5.69 (d, J = 17.6, 1H), 5.33 (d, J = 10.8, 1H).

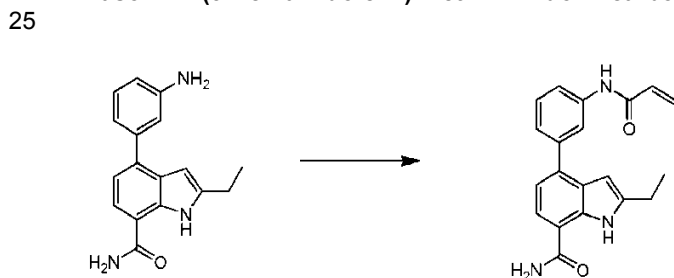
40

Paso C: 4-(3-Aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida

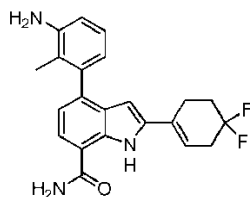
5 A una solución de 4-bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (0.12 g, 0.45 mmol) en THF (10 mL), agua (5 mL) y MeOH (5 mL), se le agregaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (119 mg, 0.543 mmol), PdCl₂(dppf) (66.2 mg, 0.091 mmol) y Na₂CO₃ (144 mg, 1.358 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 4-(3-aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (80 mg, 75%): LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.06 min; MS m/z: 278 (M+H)⁺.

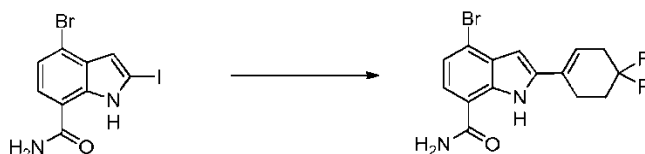
Paso C: 4-(3-Aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida

15 A una solución de 4-(3-aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (46 mg, 0.116 mmol) en THF (10 mL), se le agregó Pd/C (10 mg, 0.094 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(3-aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (40 mg, 70%), que se usó directamente en el paso siguiente: LC/MS (Tabla 1, Método I) TR = 1.21 min; MS m/z: 280 (M+H)⁺.

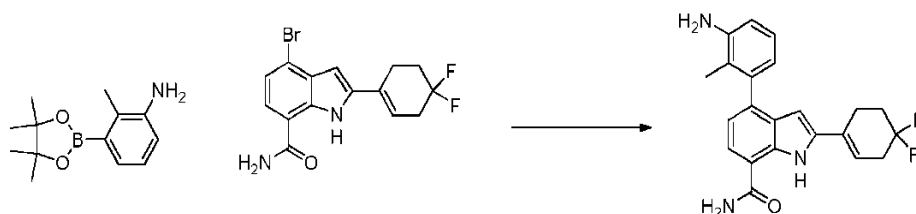
Paso D: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida

25 A una solución de 4-(3-aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (20 mg, 0.072 mmol) en DCM (15 mL), se le agregaron TEA (29 mg, 0.288 mmol) y cloruro de acrililo (13.05 mg, 0.144 mmol) a aproximadamente 0 °C. La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método am) para proporcionar 4-(3-acrlamidofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (9 mg, 38%): LC/MS (Tabla 1, Método d) TR = 2.91 min; MS m/z: 334 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

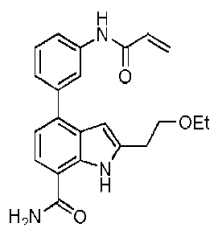
Ejemplo de referencia N° 21: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)1H-indol-7-carboxamida

Paso A: 4-Bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-indol-7-carboxamida

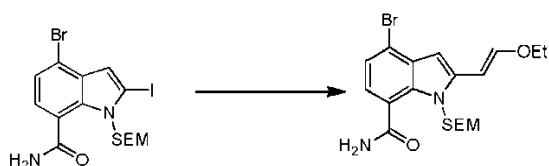
5 Una mezcla de 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.267 g, 1.09 mmol, Syngene), 4-bromo-2-yodo-1H-indol-7-carboxamida (0.363 g, 0.995 mmol, Preparación N° 1), Na₂CO₃ (0.316 g, 2.98 mmol) en THF (7 mL), MeOH (0.98 mL) y agua (0.98 mL) se le agregó [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0.073 g, 0.099 mmol). La mezcla se hizo burbujear con nitrógeno y el recipiente se selló y se calentó a aproximadamente 80 °C durante alrededor de 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-100%) para proporcionar un producto crudo que se purificó posteriormente por columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30-70% de EtOAc/hexanos para proporcionar 4-bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.25 g, 71%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.82 min; MS m/z: 357 (M+H)⁺.

Paso B: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida

20 Una mezcla de 4-bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida (0.48 g, 0.622 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.203 g, 0.870 mmol, Combi-Blocks), Na₂CO₃ (0.198 g, 1.865 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0.045 g, 0.062 mmol) en THF (5 mL), MeOH (0.700 mL) y agua (0.700 mL) se agitó a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice con EtOAc/heptano (50-75%) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se trituró con DCM (2 x con ultrasonido durante alrededor de 5 min), se filtró, se lavó con DCM y se secó a presión reducida para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida (134 mg, 57%): LC/MS (Tabla 1, Método f) TR = 1.36 min; MS m/z: 382 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo N° 22: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1H-indol-7-carboxamida

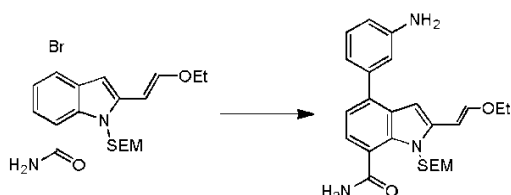
35 **Paso A: (E)-4-Bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida**



40

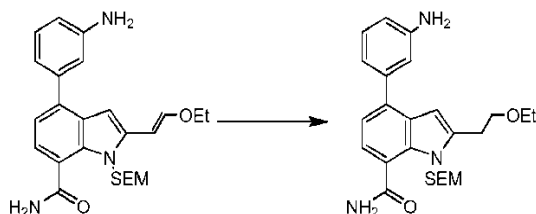
Se cargaron cinco recipientes de reacción con una solución de 4-bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1 g, 2.02 mmol, Preparación N° 24) en tolueno (100 mL) se les agregaron (*E*)-tributil(2-etoxivinil)estannano (1.09 g, 3.03 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.142 g, 0.202 mmol) y LiCl (0.428 g, 10.1 mmol). Las mezclas se calentaron a aproximadamente 90 °C toda la noche en atmósfera de N₂. Las cinco mezclas de reacción se combinaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar (*E*)-4-bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (2 g, 45%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, *J* = 8, 1H), 7.17-7.15 (d, *J* = 8, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8, 1H), 5.80-5.78 (d, *J* = 8, 2H), 5.69-5.68 (d, *J* = 4, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso B: (*E*)-4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



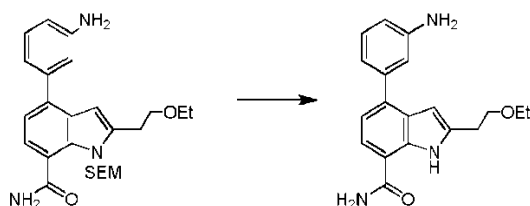
A una solución de (*E*)-4-bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1.5 g, 3.41 mmol) en THF (20 mL), agua (10 mL) y MeOH (10 mL) se le agregaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.897 g, 4.10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g, 0.683 mmol) y Na₂CO₃ (1.085 g, 10.24 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar (*E*)-4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.80 g, 52%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, *J* = 8, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83-6.81 (d, *J* = 8, 1H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.82-5.80 (d, *J* = 8, 2H), 5.67-5.66 (d, *J* = 4, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso C: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



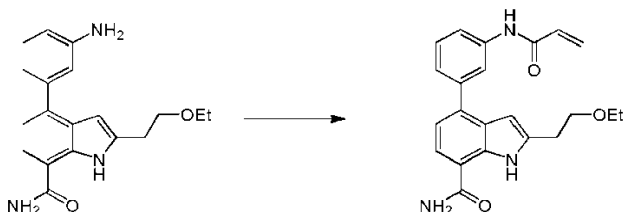
Se cargaron dos recipientes de reacción con una solución de (*E*)-4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (400 mg, 0.886 mmol) en MeOH (60 mL) y Pd/C (400 mg, 10%). Las mezclas se agitaron durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (14 psi). Las dos mezclas de reacción se combinaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (600 mg, 75%) como un sólido, que se usó directamente en el paso siguiente: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32-7.31 (d, *J* = 4, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.81-6.79 (d, *J* = 8, 1H), 6.68-6.66 (d, *J* = 8, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Paso D: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida



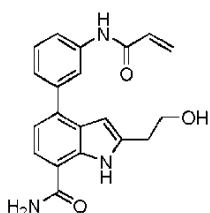
A una solución de 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (500 mg, 1.10 mmol) en THF (20 mL) se le agregaron TBAF (2.88 g, 11.0 mmol) y etano-1,2-diamina (1.33 g, 22.0 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 5 h a aproximadamente 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para proporcionar 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (267 mg, 75%) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, *J* = 8, 1H), 7.46-7.44 (d, *J* = 8, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, *J* = 8, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87-6.85 (d, *J* = 8, 1H), 6.67-6.66 (d, *J* = 4, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H).

10 **Paso E: 4-(3-Acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida**

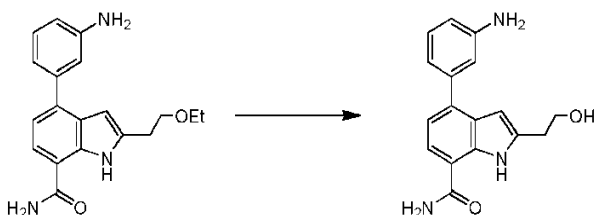


15 Se cargaron dos recipientes de reacción con una solución de 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (60 mg, 0.186 mmol) en DCM (2 mL). Se agregaron DIEA (0.065 mL, 0.371 mmol) y cloruro de acrililoilo (25.2 mg, 0.278 mmol) y las mezclas se agitaron durante alrededor de 1 h a temperatura ambiente. Las dos mezclas de reacción se combinaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método **w**) para proporcionar 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (21.6 mg, 26.4%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método **d**) TR = 2.95 min; MS *m/z*: 378 (M-H)⁻. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo N° 23: 4-(3-Acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida

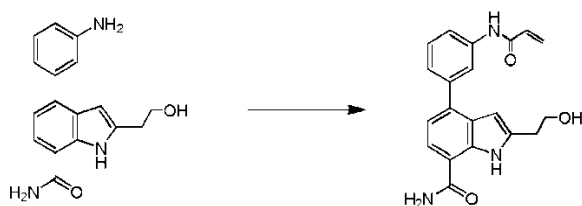


25 **Paso A: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida**



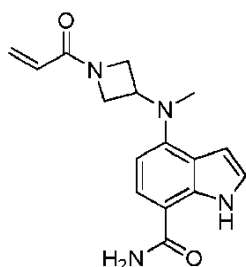
30 Se cargaron dos recipientes de reacción con una solución de 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (100 mg, 0.309 mmol, Ejemplo N° 22, paso D) en DCM (10 mL) y se les agregó gota a gota tribromoborano (387 mg, 1.55 mmol) a aproximadamente -78 °C. Las mezclas se agitaron durante alrededor de 2 h a aproximadamente 0 °C. Se combinaron las dos mezclas de reacción y se agregó NaHCO₃ acuoso, y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL × 3). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-aminofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (160 mg, 88%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, *J* = 8, 1H), 7.38-7.34 (d, *J* = 16, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.01-6.99 (d, *J* = 8, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81-6.80 (d, *J* = 4, 1H), 6.62-6.59 (d, *J* = 12, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H).

Paso B: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida

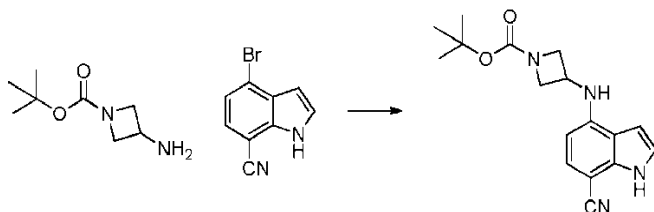


A una solución de 4-(3-aminofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-7-carboxamida (40 mg, 0.135 mmol) en piridina (4 mL) se le agregaron EDCI (31 mg, 0.163 mmol) y ácido acrílico (9.8 mg, 0.135 mmol). La mezcla se agitó durante
 5 alrededor de 3 h a aproximadamente 110 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (Tabla 1, Método al) para proporcionar 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-7-carboxamida (4.5 mg, 10%) como un sólido: LC/MS (Tabla 1, Método j) TR = 2.46 min; MS m/z: 350 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

10 Ejemplo N° 24: 4-((1-Acridoilazetidina-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida



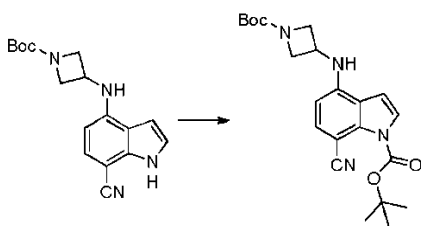
15 Paso A: 3-((7-Ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



En un vial de reacción de 4 mL se agregaron 4-bromo-1H-indol-7-carbonitrilo (200 mg, 0.905 mmol, Sinova), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (9.03 mg, 0.011 mmol), y diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6.07 mg, 0.011 mmol). La mezcla sólida se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (2.17 mL, 2.17 mmol) seguida de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 µl, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a
 25 aproximadamente 65 °C durante alrededor de 2.5 h. La mezcla de reacción se detuvo con unas pocas gotas de HCl 1 N y se diluyó con EtOAc (10 mL). La capa de EtOAc se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea, usando un gradiente de 5-40% de EtOAc en heptano para dar 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 57%); LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 2.13 min.; MS m/z: 311 (M-H)⁻.

30

Paso B: 4-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidina-3-il)amino)-7-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

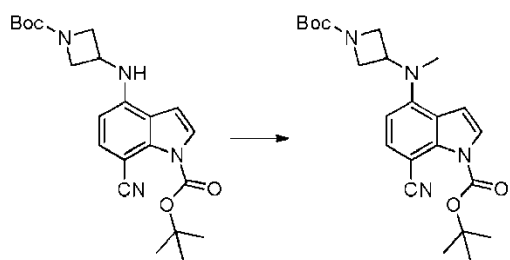


35

En un balón de 100 mL se agregó 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg,

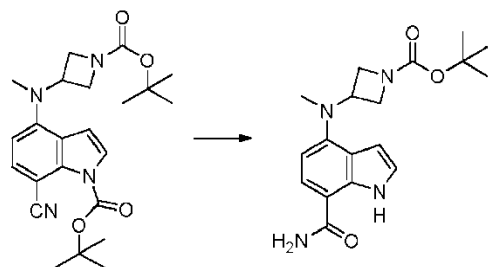
0.640 mmol) en MeCN (5 mL) para dar una solución marrón. Se agregaron DMAP (15.6 mg, 0.128 mmol) y Boc_2O (419 mg, 1.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) y EtOAc (3 mL). Toda la suspensión se filtró y se lavó con EtOAc (5 mL). El precipitado blanco recogido se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h para dar 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (154 mg, 58.3%). LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.54 min.; MS *m/z*: 411 (M-H).

Paso C: 4-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



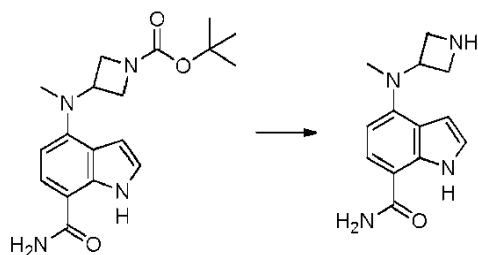
En un vial de reacción de 4 mL se agregó hidruro de sodio (23.9 mg, 0.598 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (1 mL) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se le agregó 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (145 mg, 0.352 mmol) como una solución en DMF (4 mL). Después de alrededor de 30 min, se le agregó yodometano (33 μl , 0.528 mmol). Se continuó agitando a 0 °C durante alrededor de 1 h. La reacción se detuvo con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-25% de EtOAc/heptano en el transcurso de 5 min, después se mantuvo a 25% de EtOAc/heptano durante 5 min, para dar 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (148 mg, 71.1%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 2.71 min.; MS *m/z*: 427 (M+H)⁺.

Paso D: 3-((7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



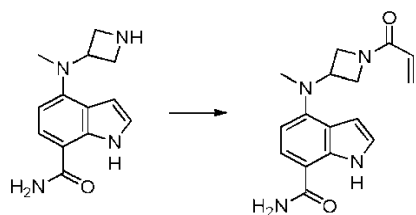
A una solución de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (148 mg, 0.250 mmol) en etanol (2 mL)/DMSO (0.500 mL) se le agregaron peróxido de hidrógeno (0.515 mL, 5.04 mmol) y NaOH (1M, 0.515 mL, 0.515 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (5 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante alrededor de 2 h para dar 3-((7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 52%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.97 min.; MS *m/z*: 345 (M+H)⁺.

Paso E: 4-(Azetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida



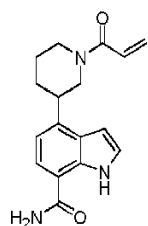
En un vial de reacción de 4 mL, se agregó 3-((7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0.129 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) para dar una solución blancuzca. Se le agregó HCl 4 M en dioxano (0.129 mL, 0.516 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. Se calentó hasta aproximadamente 50 °C durante alrededor de 2 h. Se le agregó más HCl 4 M en dioxano (0.129 mL, 0.516 mmol) y se continuó agitando a aproximadamente 50 °C durante alrededor de 45 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM para dar un precipitado. El precipitado se disolvió en agua (2 mL) y se basificó con unas pocas gotas de solución acuosa de NaOH 5 N. La capa acuosa se extrajo después con DCM (2 × 7 mL) y EtOAC (2 × 8 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (29 mg, 66%); LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 0.73min.; MS *m/z*: 245 (M+H)⁺.

Paso F: 4-((1-Aciloilazetidin-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida

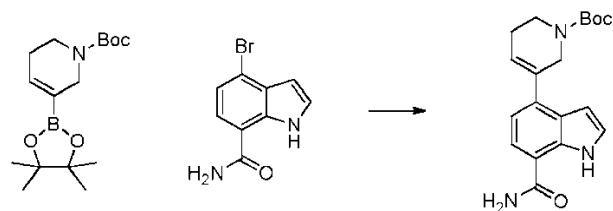


Se cargó un matraz con 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (28 mg, 0.083 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (65 µl, 0.373 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó cloruro de aciloilo (7.38 µl, 0.091 mmol) y la mezcla se agitó durante alrededor de 20 min. La mezcla de reacción se concentró. El material se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 1.0-3.3% de MeOH/DCM en el transcurso de 7 min, después se mantuvo a 3.3% durante 5 min para dar 4-((1-aciloilazetidin-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (10.5 mg, 43%); LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.31 min.; MS *m/z*: 299 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo N° 25: 4-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

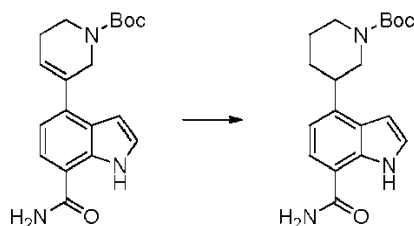


Paso A: 3-(7-Carbamoil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



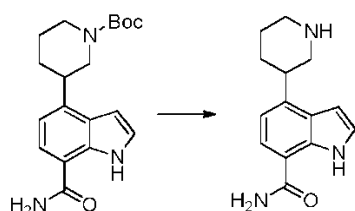
Se cargó un vial de 20 mL con 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (300 mg, 1.255 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (466 mg, 1.506 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (92 mg, 0.125 mmol) y carbonato de sodio (399 mg, 3.76 mmol). A la mezcla sólida se le agregó THF (6 mL):MeOH (0.840 mL):agua (0.840 mL). La suspensión se asperjó con nitrógeno durante alrededor de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró y se purificó por columna en gel de sílica (30-60% de EtOAc/heptano) para dar 3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (355 mg, 83%); LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 2.14min.; MS *m/z*: 340 (M-H)⁻.

10 Paso B: 3-(7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



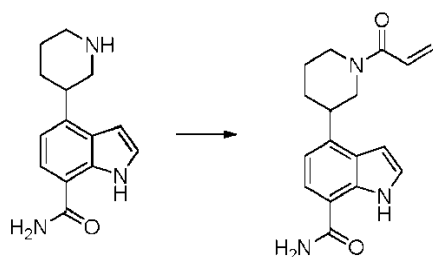
15 Se cargó un matraz con 3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (355 mg, 1.04 mmol) y paladio (55.3 mg, 0.520 mmol). Se agregó acetato de etilo (10 mL) al vacío y la mezcla se agitó bajo un globo de H₂ a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (20 mL) y EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (357 mg, 100%); LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 2.14 min.; MS *m/z*: 342 (M-H)⁻.

20 Paso C: 4-(Piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



25 Se cargó un matraz con metanol (5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota cloruro de acetilo (0.828 mL, 11.6 mmol) y se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 25 min. Después la solución se agregó a 3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0.291 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con EtOAc (7 mL). La capa acuosa se basificó con unas pocas gotas de solución de NaOH 50% p/p y se extrajo con EtOAc (12 mL). La capa de EtOAc se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (40 mg, 56%); el material se usó crudo en el paso siguiente sin caracterización posterior.

35 Paso D: 4-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

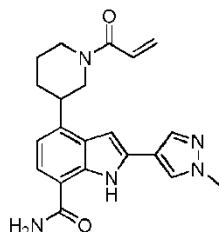


40 Se cargó un matraz con 4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (40 mg, 0.164 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (43 µL, 0.247 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó cloruro de aciloilo (14.69 µL,

0.181 mmol) y la mezcla se agitó durante alrededor de 20 min. La mezcla de reacción se concentró. Material se purificó por columna en gel de sílice usando un gradiente de 1.0-5.5% de MeOH/CH₂Cl₂ durante 10 min; para dar 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (41 mg, 84%); LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.53min.; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

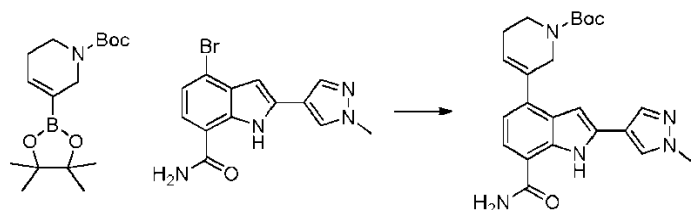
5

Ejemplo N° 26: 4-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida



10

Paso A: 3-(7-Carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



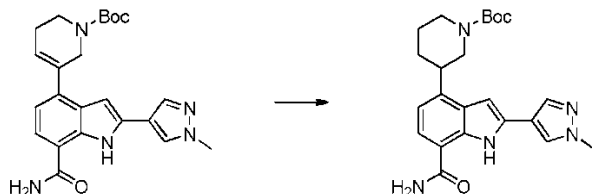
15

Se cargó un vial de 20 mL con 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (216 mg, 0.677 mmol, Preparación N° 10), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (251 mg, 0.812 mmol), complejo de (1,1-bis(difenilfosfo)ferroceno)dicloropaladio con DCM (1:1) (55.3 mg, 0.068 mmol) y carbonato de sodio (215 mg, 2.03 mmol). A la mezcla sólida se le agregó THF (3 mL):MeOH (0.420 mL):agua (0.420 mL). La suspensión se asperjó con N₂ durante alrededor de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó por columna en gel de sílice (0-2% de MeOH/DCM) para dar 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (227 mg, 80%); LC/MS (Tabla 1, Método as) TR = 2.09 min.; MS *m/z*: 422 (M+H)⁺.

20

25

Paso B: 3-(7-Carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



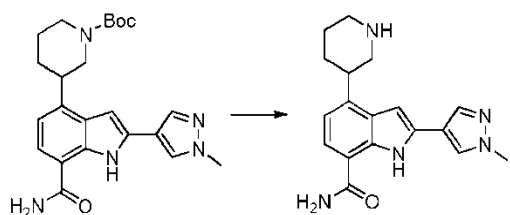
30

Se cargó un matraz con 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (227 mg, 0.539 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (28.7 mg, 0.027 mmol). Se agregó acetato de etilo (5 mL) al vacío y la mezcla se agitó bajo un globo de H₂ a temperatura ambiente durante alrededor de 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (20 mL) y EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (177 mg, 78%); LC/MS (Método as) TR= 2.08 min.; MS *m/z*: 424 (M+H)⁺.

35

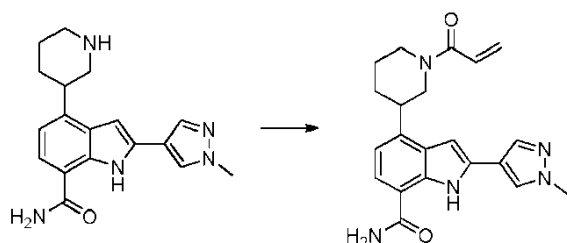
Paso C: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

40



5 Se cargó un matraz con MeOH (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota cloruro de acetilo (0.151 mL, 2.12 mmol) y se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 25 min. Después la solución se agregó a 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0.071 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (3 mL) y se lavó con DCM (3 mL). La capa acuosa se basificó con unas pocas gotas de NaOH 5 N para dar una suspensión a la cual se le agregó DCM. Se separó la capa de DCM. La capa acuosa formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de DCM/EtOAC/MeOH (1:1:1) (6 mL). Este precipitado se combinó con la capa de DCM y se concentró al vacío para dar 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (18 mg, 79%); LC/MS (Tabla 1, Método **as**) TR = 1.03 min.; MS *m/z*: 324 (M+H)⁺.

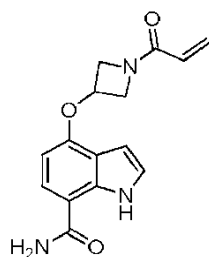
15 **Paso D: 4-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida**



20 Se cargó un matraz con 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (18 mg, 0.056 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.044 mL, 0.250 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó cloruro de aciloilo (4.97 µl, 0.061 mmol) y la mezcla se agitó durante alrededor de 20 min. La mezcla de reacción se concentró. El material se purificó por columna en gel de sílice (2.0-6.5% de MeOH/DCM) para dar 4-(1-aciloilpiperidin 3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (9 mg, 43%); LC/MS (Tabla 1, Método **a**) TR = 1.56 min.; MS *m/z*: 378 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

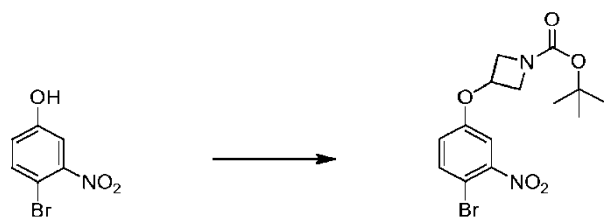
25

Ejemplo N° 27: 4-((1-Aciloilazetidín-3-il)oxi)-1*H*-indol-7-carboxamida



30

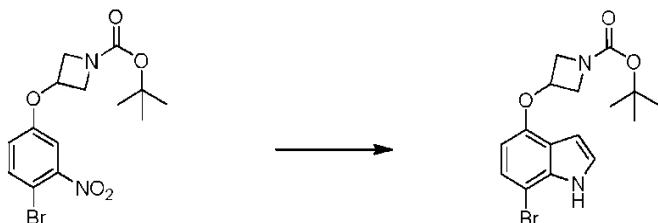
Paso A: 3-(4-Bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



35

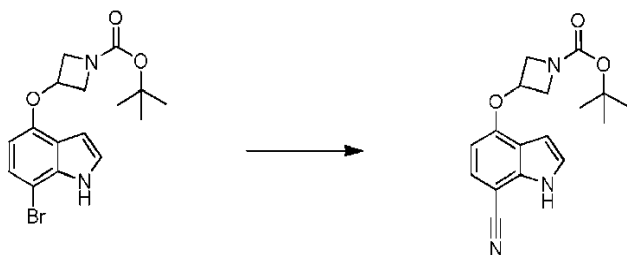
Se agregó carbonato de cesio (2.038 g, 6.26 mmol) en DMF (12 mL) para dar una suspensión. Se agregaron tamices moleculares (4Å, malla 8-12, perlas, 100 mg) 4-bromo-3-nitrofenol (1 g, 4.59 mmol) y 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.048 g, 4.17 mmol), y la mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C durante alrededor de 18 h. La mezcla cruda se particionó entre EtOAc (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proveer 3-(4-bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.799 g, 2.14 mmol, rendimiento 46.7%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.62 min; MS *m/z* 373, 375 (M+H)⁺.

10 **Paso B: 3-((7-Bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



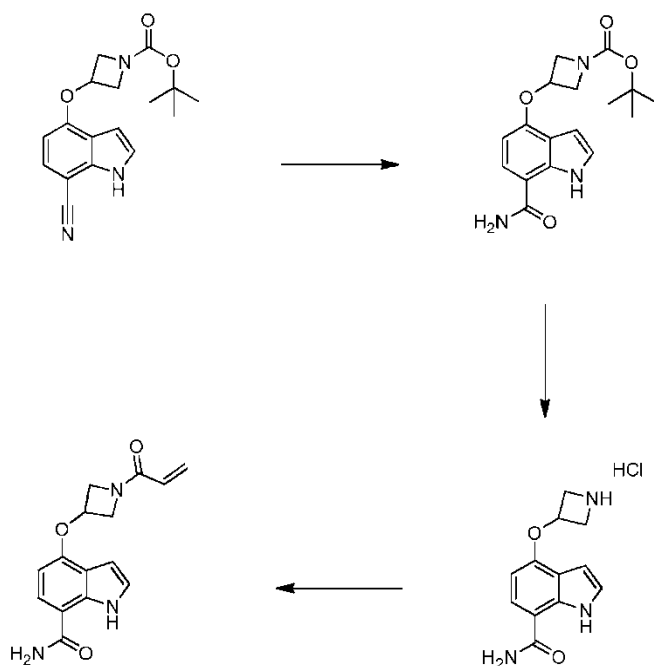
15 Se basificó con nitrógeno un balón de 100 mL y se enfrió hasta aproximadamente -70° C en un baño de hielo seco/acetona. Se agregó al balón una solución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1.0 M, 21.59 mL, 21.59 mmol). Después se agregó gota a gota una solución de 3-(4-bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.65 g, 5.40 mmol) en 2-metil-THF (18 mL) en el transcurso de 8 min, la mezcla se agitó a aproximadamente -70 °C durante alrededor de 1 h, y la mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (22 mL) a aproximadamente -60 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se le agregaron EtOAc (50 mL) y agua (40 mL). Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proveer un aceite anaranjado, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de EtOAc/heptano para proveer 3-((7-bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.87 g, 2.37 mmol, rendimiento 43.9%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.52 min; MS *m/z* 367, 369 (M+H)⁺.

30 **Paso C: 3-((7-Ciano-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



35 En un vial de reacción para microondas de 20 mL se agregaron 3-((7-bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.8 g, 2.178 mmol), cianuro de zinc (0.512 g, 4.36 mmol) y DMF (12 mL) para dar una suspensión amarilla. El vial se desgasificó con nitrógeno y se le agregó *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0.755 g, 0.654 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y después la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage® a aproximadamente 160 °C durante alrededor de 30 min (2 psi de presión máxima, 235 watts de potencia máxima). La suspensión anaranjada resultante se filtró a través de Celite®, se lavó con DMF (10 mL) y 2-metil-THF (3 × 10 mL), el filtrado se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del DMF, después se particionó entre 2-metil-THF (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proveer un aceite anaranjado, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc/heptano para proveer 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.28 g, 0.894 mmol, rendimiento 41.0%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.29 min; MS *m/z* 314 (M+H)⁺.

45 **Paso D: 4-((1-Aciloilazetidina-3-il)oxi)-1H-indol-7-carboxamida**

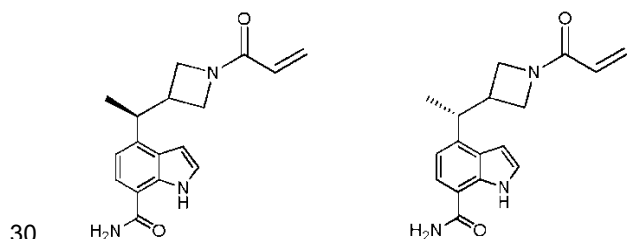


Se enfrió una mezcla de 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.28 g, 0.894 mmol) y carbonato de potasio (0.309 g, 2.234 mmol) en DMSO (2.98 mL) hasta aproximadamente 10 °C con un baño de agua helada, después se le agregó gota a gota peróxido de hidrógeno (0.091 ml, 0.894 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 18 h y se le agregó peróxido de hidrógeno (0.023 mL, 0.225 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 9 h más. Se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proveer el 3-((7-carbamoil-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo, que se usó directamente en el paso siguiente.

A una suspensión de 3-((7-carbamoil-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.27 g, 0.815 mmol) en MeOH (4.45 mL) se le agregó gota a gota ácido clorhídrico (4.0 M en dioxano, 4.07 mL, 16.30 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min, después la mezcla se concentró al vacío para proveer el clorhidrato de 4-(azetidina-3-iloxi)-1H-indol-7-carboxamida crudo, que se usó directamente en el paso siguiente.

La suspensión de clorhidrato de 4-(azetidina-3-iloxi)-1H-indol-7-carboxamida (0.218 g, 0.815 mmol) en DCM (13.0 mL) se enfrió hasta aproximadamente -10 °C en un baño de hielo/cloruro de sodio, se le agregó gota a gota TEA (0.568 mL, 4.08 mmol); después se le agregó gota a gota una solución de cloruro de acrililo (0.075 mL, 0.897 mmol) en DCM (3.26 mL) a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH/DCM para proveer 4-((1-acriloilazetidina-3-il)oxi)-1H-indol-7-carboxamida (0.16 g, 0.555 mmol, rendimiento 68.1%): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.37 min; MS *m/z* 286 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo N° 28*: (S)-4-(1-(1-Acrloilazetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida y (R)-4-(1-(1-acriloilazetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida



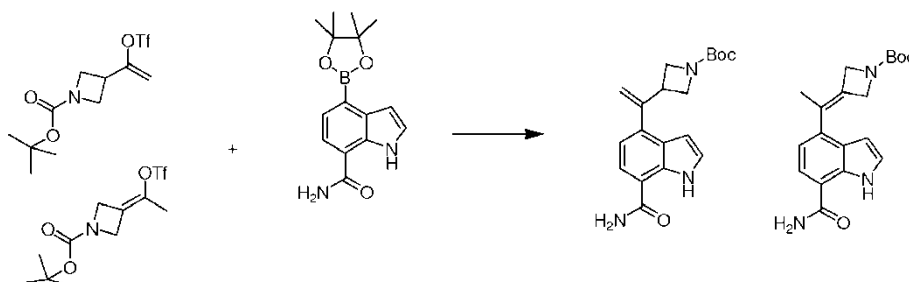
Paso A: 3-(1-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución de diisopropilamina (0.646 mL, 4.57 mmol) en THF (3.8 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregó
 gota a gota una solución de *n*-butil litio (2 M en hexanos) (2.28 mL, 4.57 mmol) (temperatura interna mantenida por
 debajo de aproximadamente 3 °C). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30
 min, y se enfrió hasta aproximadamente -78 °C. Se le agregó gota a gota una solución de 3-acetilazetidina-1-
 10 carboxilato de *tert*-butilo (0.758 g, 3.81 mmol) en THF (7.6 mL) (manteniendo la temperatura interna por debajo de
 aproximadamente -70 °C), y después la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante alrededor
 de 30 min. Se le agregó gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-
 ((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1.42 g, 4.00 mmol) en THF (7.6 mL) (manteniendo la temperatura interna
 por debajo de aproximadamente -70 °C). Después de la adición, se permitió que la mezcla se calentará hasta
 15 aproximadamente 0 °C en el transcurso de alrededor de 4 h, y la mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl saturado
 y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL), se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un
 gradiente de 0-15% de EtOAc/heptano para proveer una mezcla de 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-
 carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un
 20 aceite amarillo (0.398 g, 31%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato
 de *tert*-butilo: δ 5.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 4.2, 1.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 8.8, 6.1
 Hz, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-
 butilo: δ 4.58 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.49 (m, 2H), 1.98 - 1.94 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)

Paso B: 3-(1-(7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-(7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

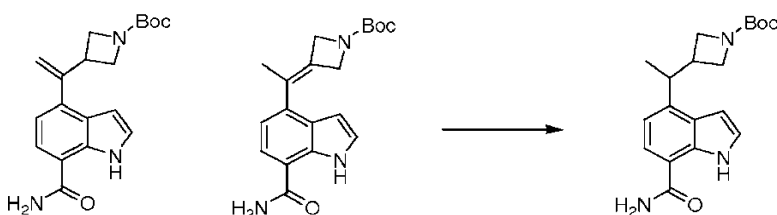
25



30 A un vial cargado con una mezcla de 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-
 (((trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.388 g, 1.17 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.279 g, 0.975 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.043 g, 0.059 mmol) y
 carbonato de sodio (0.31 g, 2.93 mmol) se le agregaron 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se
 evacuó y se llenó con nitrógeno (se repitió 3 veces). Después la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C
 durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con MeOH/DCM. La mezcla se filtró y se
 35 lavó con MeOH/DCM y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en
 gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-3% de MeOH/DCM para dar una mezcla de 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-
 4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-
 butilo (0.277 g, 83 %) como un aceite amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.08, 2.13 min.; MS *m/z*: 340 (M-H).

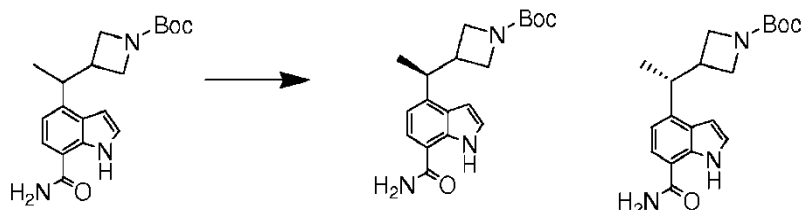
40

Paso C: 3-(1-(7-Carbamoil-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



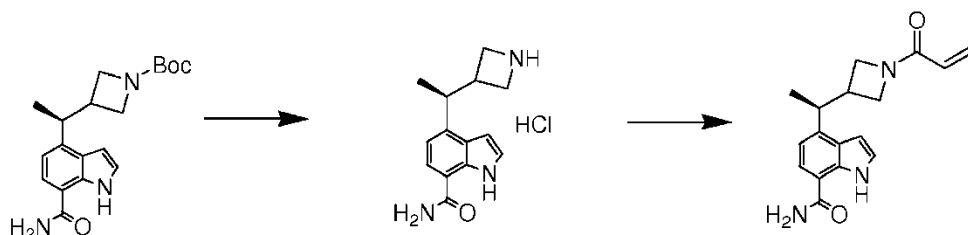
A un matraz cargado con Pd al 10% en peso/C (0.026 g, 0.024 mmol) se le agregó una solución de 3-(1-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-(1-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.26 g, 0.76 mmol) en EtOAc (10 mL) y aproximadamente 2 gotas de MeOH. La mezcla se hidrogenó con un globo de hidrógeno a aproximadamente temperatura ambiente durante alrededor de 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar 3-(1-(1-carbamoi-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.212 g, 81 %) como una espuma color amarillo claro: LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 2.08 min.; MS *m/z*: 342 (M-H)⁺.

Paso D: (S)-4-(1-(1-Aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida y (R)-4-(1-(1-Aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Se purificó 3-(1-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.17 g, 0.495 mmol) por HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método 1) para dar (S)-4-(1-(1-aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.063 g, 37%) (*R_t* = 12.339 min, *o* = positivo) y (R)-4-(1-(1-aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.066 g, 39%) (*R_t* = 18.959 min, *o* = negativo).

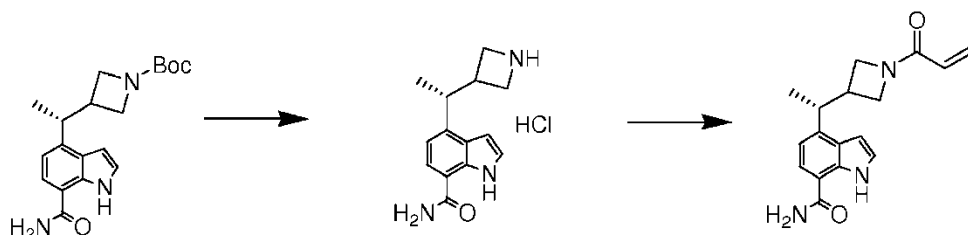
Paso E.1: (S)-4-(1-(1-Aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida



A un vial cargado con (S)-3-(1-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.063 g, 0.183 mmol) y MeOH (1 mL) se le agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0.92 mL, 3.67 mmol) a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 min, después la mezcla se concentró al vacío para proveer el clorhidrato de (S)-3-(1-(7-carbamoi-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo que se usó sin purificación adicional.

A una suspensión de clorhidrato de (S)-4-(1-(1-aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.051, 0.183 mmol) en THF (2 mL) y DCM (1 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.096 mL, 0.550 mmol) seguida de cloruro de aciloilo (0.017 mL, 0.202 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min. La mezcla se detuvo con MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se particionó entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH/DCM para proveer (S)-4-(1-(1-aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.039 g, 69.9 %) como un sólido blanco: LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.50 min.; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Paso E.2: (R)-4-(1-(1-Aciloilazetid-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida

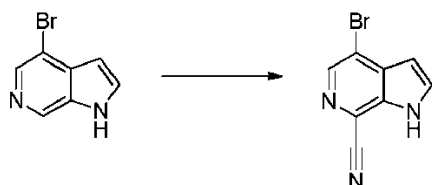


A un vial cargado con (*R*)-3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.066 g, 0.192 mmol) y MeOH (1 mL) se le agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0.96 mL, 3.84 mmol) a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h, después la mezcla se concentró al vacío para proveer el clorhidrato de (*R*)-3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo que se usó sin purificación adicional.

A una suspensión de clorhidrato de (*R*)-4-(1-(azetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.054, 0.192 g) en THF (2 mL) y DCM (1 mL) a aproximadamente 0 °C se le agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.1 mL, 0.577 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de aciloilo (0.018 mL, 0.212 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante alrededor de 30 min. La mezcla se detuvo con MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se particionó entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH/DCM para proveer (*R*)-4-(1-(1-aciloilazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.042 g, 73.2 %) como un sólido blanco. LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.50 min.; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

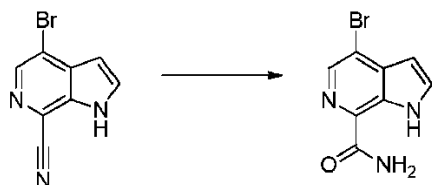
Ejemplo N° 29: 4-((1-Aciloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida

Paso A: 4-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrilo



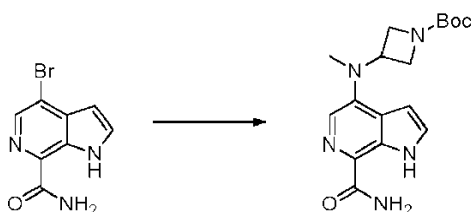
A una solución de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina [ChemTec] (10.4 g, 52.8 mmol) en DCM (66.0 mL) y DME (66.0 mL) se le agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (21.29 g, 95 mmol, 77% en peso) en una porción y la mezcla se dejó en agitación durante alrededor de 16 h. Se eliminaron los solventes orgánicos a presión reducida, el sólido se trituró con DCM y el sólido se filtró para producir una mezcla de producto y ácido benzoico. El filtrado aún contenía producto adicional y se concentró aún más a presión reducida para permitir una segunda filtración. Las tortas de filtración combinadas se secaron y se transfirieron a un balón de 1 L que contenía una barra de agitación magnética. Se agregaron MeCN (264 mL) y TEA (14.8 mL, 106 mmol) para dar una lechada blancuzca. Se agregó cianuro de trimetilsililo en una porción (24.64 mL, 185 mmol) a través de una jeringa y la mezcla se calentó a reflujo. Después de alrededor de 2 h de calentamiento la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de 100 mL de NaOH 1 M, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se transfirió a un embudo separador y se volvió diluir con 100 mL de NaOH 1 M y 100 mL de EtOAc. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una mezcla de NaOH 1 M y solución saturada de cloruro de sodio 1:1 (2 × 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó para proveer 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonitrilo como un sólido amarillo amarronado (10.28 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H).

Paso B: 4-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida



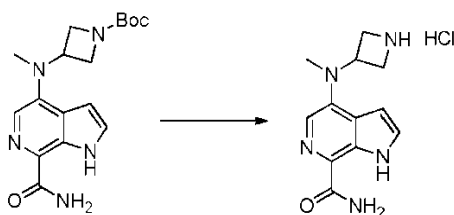
A una solución de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrilo (10.2 g, 45.9 mmol) en EtOH (104 mL) se le agregaron una solución acuosa de NaOH 1 M (115 mL, 115 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% (80 mL, 781 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 45 °C y se agitó durante alrededor de 30 min. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua y se filtró para proveer 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida como un sólido de color amarillo claro (9.87 g, 83%). LC/MS (Tabla 1, Método as) : TR = 1.81 min; MS *m/z*: 240, 242 (M+H)⁺.

Paso C: 3-((7-Carbamoil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridín-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

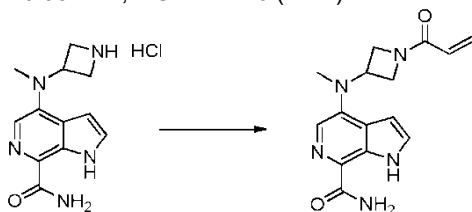


Se disolvió 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (580 mg, 2.416 mmol) en 12 mL de dioxano anhidro y se secó durante alrededor de 1 h en Na₂SO₄. Después la solución se filtró en un recipiente resistente a la presión de 75 mL se secó en una estufa y el desecante se lavó usando 3 mL de dioxano. La solución se desgasificó usando una corriente de argón y se le agregaron clorhidrato de 3-(metilamino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.969 g, 4.35 mmol, Synthonyx) seguido de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0.089 g, 0.12 mmol) y X-Phos (0.057 g, 0.12 mmol). La mezcla se desgasificó durante alrededor de 10 min y se le agregó gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 10.87 mL, 10.87 mmol) mediante una jeringa, el vial se selló y se calentó hasta aproximadamente 90 °C durante alrededor de 19 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo por adición de NaHCO₃ acuoso (20 mL) y se diluyó con EtOAc (50 mL). La dilución posterior usando agua (10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (10 mL) condujo a la disolución completa y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y NaHCO₃ acuoso 1:1 (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se depositó en sílica y se purificó usando una columna de sílica (40 g), eluyendo con 0-5% de MeOH/DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proveer 3-((7-carbamoyl-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido color amarillo claro (0.61 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s a, 1H), 7.90 (s a, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Paso D: Clorhidrato de 4-(azetidina-3-il(metil)amino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida



A un balón de 50 mL que contenía una barra de agitación magnética y MeOH (1.97 mL) se le agregó cloruro de acetilo (1307 μL, 18.38 mmol) a aproximadamente 0 °C mediante una jeringa. Después de alrededor de 10 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante alrededor de 1 h. Después se le agregó gota a gota mediante una jeringa una solución de 3-((7-carbamoyl-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (127 mg, 0.368 mmol) en MeOH (1970 μL) y DCM (657 μL) y la reacción se agitó durante alrededor de 5 h a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron a presión reducida para proveer *clorhidrato de 4-(azetidina-3-il(metil)amino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida* (128 mg, 99%). LC/MS (Tabla 1, Método **at**): TR = 0.93 min.; MS *m/z*: 246 (M+H)⁺.



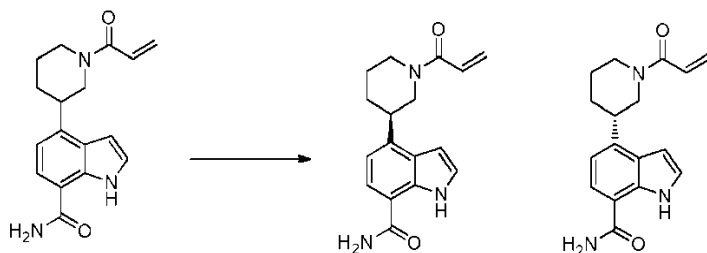
Paso E: 4-((1-Aciloilazetidina-3-il(metil)amino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida

A una solución enfriada del clorhidrato de 4-(azetidina-3-il(metil)amino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamida (101 mg, 0.36 mL) en DCM (5760 μL) y etilidipropilamina (258 μL, 1.440 mmol) se le agregó gota a gota mediante una jeringa una solución de cloruro de aciloilo (50 mg, 0.552 mmol) en DCM (1440 μL) manteniendo la temperatura interna a -4 °C o por debajo de ella. La mezcla se dejó en agitación durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de 0.3 mL de agua, se redujo el volumen de solvente hasta 1.5 mL y la mezcla se cargó en 4 g de sílica. El material se purificó usando una columna de sílica de 24 g, 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones que contenían el

5 producto se concentraron a presión reducida para proveer 4-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida como un sólido blanco (89 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s a, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H); MS m/z: 300 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Ejemplo #30*: (R)-4-(1-Acrlolpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida y (S)-4-(1-Acrlolpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

10



15

Una muestra de 4-(1-acrilolpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.03 g, 0.10 mmol) se purificó por HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método 2) para dar (R)-4-(1-acrilolpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.012 g, 40%) (R_t = 17.14 min, o = positivo) (Btk Cl₅₀ = B) y (S)-4-(1-acrilolpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (0.013 g, 43%) (R_t = 20.46 min, o = negativo) (Btk Cl₅₀ = A): LC/MS (Tabla 1, Método a) TR = 1.47 min.; MS m/z: 298 (M+H)⁺.

Tabla 3. Ejemplos preparados a partir de una acriloil amida usando método quiral: Tabla 2, Método 4

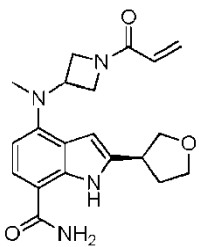
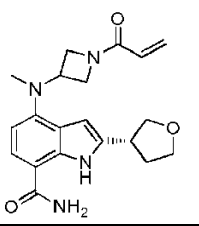
Acriloil amida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° E.9.21)		5.1	1.37 (ax)	369	A
4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Ejemplo N° E.9.21)		5.2	1.37 (ax)	369	A

Tabla 4. Ejemplos preparados a partir de una acriloil amida usando método quiral: Tabla 2, Método 15

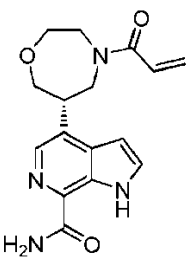
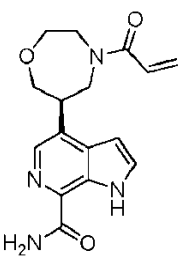
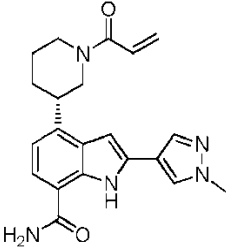
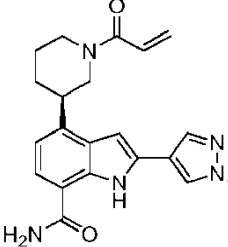
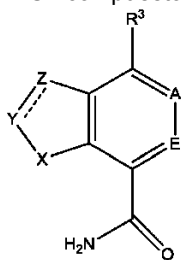
Acriloil amida	Producto	Ejemplo N°	R _t min (Tabla 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando L con la preparación N° 49 y Pd(OH) ₂ , G con HCl y E con cloruro de acrilóilo)		3.1	1.27 (as)	315	B
4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparada usando L con la preparación N° 49 y Pd(OH) ₂ , G con HCl y E con cloruro de acrilóilo)		3.2	1.26 (as)	315	B

Tabla 5. Ejemplos preparados a partir de una acriloil amida usando método quiral: Tabla 2, Método 16

Acriloil amida	Producto	Ejemplo N°	R _t (Tabla Método)	min 1, m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk Cl ₅₀
<p>clorhidrato de 2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1<i>H</i>-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de la preparación 10 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2<i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo [Anisyn], L con Pd/C, G con cloruro de acetilo, E con cloruro de acrililo)</p>		4.1	1.54 (ba)	378	A
<p>clorhidrato de 2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1<i>H</i>-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de la preparación N° 10 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2<i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo [Anisyn], L con Pd/C, G con cloruro de acetilo, E con cloruro de acrililo)</p>		4.2	1.58 (ba)	378	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 Fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

X es NR² y R² es H;

10 Y es CR¹ y R¹ de Y es H, etenilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazepinilo opcionalmente sustituido, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, ciclohexenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido, isocromanilo
15 opcionalmente sustituido, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo opcionalmente sustituido, pirano[4,3-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo
20 opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, 3*H*-piridin-1-ona opcionalmente sustituida, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, 2,5-dihidropirrolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido o tetrahydro-2*H*-tiopiranilo opcionalmente sustituido;

donde R¹ de Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente
25 entre halógeno, CN, =O, (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₄)alquenilo, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂OH, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está
30 opcionalmente sustituido con halógeno, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-morfolinilo, -C(O)-pirrolidinilo, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenilo, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂-pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o 4-metilpiperazincarbonilo;

Z es CR¹ y R¹ de Z es H, (C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)CH₂Cl, -NHC(O)CH₂CN, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenilo, -
35 NHC(O)(C₂-C₄)alquinilo, -NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -NHC(O)CH₂-fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o pirazolilo sustituido con CH₃;

A es N o CR⁴;

E es N o CR⁵;

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰²;

R³⁰¹ es un enlace, N(H), N(CH₃), CH₂, C(H)((C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido), O o OCH₂;

40 L es azetidino opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, [1,4]oxazepanilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido; o
L es L¹-L² donde

45 L¹ es ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido;

L² es N(H), N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH(CH₃)₂), N(oxetanilo), N(CH₂-ciclopentilo), N(CH₂-tiazolilo), O, S(O)₂N(H) o CH₂N(H);

50 donde L o L¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, CN, OH, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquilo, -CH₂OH, -N(H)CH₂-heteroarilo, benciloxi y -OCH₂-heteroarilo;

R³⁰² es -C(O)CH₃, -C(O)C(O)CH₃, -C(O)CF₂(Cl), -CH(CH₃)₂, -CH₂Cl, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₃,
55 -C(O)CH₂F, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)(Cl), -C(O)CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(O)CH(Cl)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH≡CH₂, -C(O)C≡CH, -C(O)CH=CHCl, -

C(O)CH=CHCH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(CH₂CH₃)=CH₂, -C(O)CH=CHCH(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OH,
 -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OCH₃, -
 C(O)CH=CHC(O)OCH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₃, -C(O)CH=CHC(O)CH₂CH₂OCH₃, -
 C(O)CH=CHC(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₂OCH₃, -
 C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)C(CN)=C(OH)(CH₃), -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente
 5 sustituido-C(O)CH=CHCH₂N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂-
 tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHC(O)NH₂, -C(O)CH=CHC(O)N(H)-ciclopropilo
 opcionalmente sustituido, -C(O)C(CH₃)=CHCH₃, -C(O)C(CH₃)=CHCH₂CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(CH₃)₂, -
 C(O)C(=CH₂)CH₂NH₂, -C(O)C(=CH₂)CH₂N(H)(CH₃), -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₂-morfolinilo
 10 opcionalmente sustituido, -C(O)C(=CH₂)-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-benzo opcionalmente
 sustituido[d]isotiazolilo, -C(O)-CH₂-O-fenilo opcionalmente sustituido, -CH₂-tiazolilo opcionalmente
 sustituido, -CH₂CH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido, -
 C(O)CH₂CH₂-piperazinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -
 C(O)CH₂O-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂CH₂ pirrolidinilo opcionalmente sustituido, -
 15 C(O)CH=CH ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CHCH₂-morfolinilo opcionalmente sustituido, -
 C(O)CH=CHCH₂-piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-pirazolilo opcionalmente sustituido, -
 C(O)CH=CH-piridinilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH=CH-tiazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-
 ciclohexenilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-ciclohexilo opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentenilo
 20 opcionalmente sustituido, -C(O)-ciclopentilo, imidazo opcionalmente sustituido[1,2-a]pirazinilo,
 tetrahydroimidazo opcionalmente sustituido[1,2-a]pirazinilo, dihidroisoindolilo opcionalmente sustituido,
 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-
 isoxazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)-oxazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente
 sustituido, -C(=O)-fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-piperidinilo
 25 opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, -C(O)CH₂O-piridazinilo opcionalmente
 sustituido, -C(O)-piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo
 opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahydrobenzo[b]tiofenilo
 opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, -C(O)-tetrahidropiridinilo
 opcionalmente sustituido, -C(O)-tiazolilo, -C(O)N(H)-tiazolilo, -C(O)NHCH₂CN o -S(O)₂CH=CH₂;

30 donde R³⁰² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente
 entre halógeno, CF₃, OCF₃, =O, CHF₂, CN, C(O)OH, OH, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₃-
 C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₄)alquilCN, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(C₁-C₄)alquilo, -C(O)N(C₁-
 C₄)alquil₂, -C(O)N(H)ciclopropilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂ o bencilo opcionalmente
 sustituido;

35 R⁴ es H, deuterio o CN
 R⁵ es H, deuterio, halógeno o (C₁-C₃)alquilo opcionalmente sustituido;

donde el sustituyente opcional en R⁵ es uno o más grupos elegidos independientemente entre grupos
 (C₁-C₈)alquilo, grupos (C₂-C₈)alquenilo, grupos (C₂-C₈)alquinilo, grupos (C₃-C₁₀)cicloalquilo, halógeno,
 40 grupos (C₁-C₈)alquilo halogenados como -CF₃, grupos -O-(C₁-C₈)alquilo, =O, =CH₂, -OH, -CH₂OH, -
 CH₂NH₂, (C₁-C₄)alquil-OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, grupos -S-(C₁-C₈)alquilo, -SH, grupos -NH(C₁-C₈)alquilo,
 grupos -N((C₁-C₈)alquil)₂, -NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -
 CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-
 C₄)alquinilo, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinilo, -(C₁-C₄)alquil-morfolinilo, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-
 C₄)alquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(C₁-C₆)heteroarilo, -N(CH₃)₂, -
 45 NHC(O)(C₁-C₄)alquilo, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenilo, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquilo, -S(O)₂(C₁-
 C₆)heteroarilo, -S(O)₂(C₁-C₆)heterociclilo, 4-metilpiperazinacarbonilo, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, grupos-
 C(O)NH(C₁-C₈)alquilo, -C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -C(O)N(H)(C₃-C₈)cicloalquilo, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -
 NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -NHC(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)H,
 grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)(C₁-C₈)alquilo, -NHC(O)NH₂, grupos -NHC(O)NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -
 N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH₂, grupos -NHC(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)N((C₁-
 C₈)alquil)₂, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH((C₁-C₈)alquil), -NHCH₂-heteroarilo, -OCH₂-heteroarilo, -C(O)H,
 50 grupos -C(O)(C₁-C₈)alquilo, -CN, -NO₂, grupos -S(O)(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -
 S(O)₂N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -S(O)₂NH(C₁-C₈)alquilo, grupos -S(O)₂NH(C₃-C₈)cicloalquilo, grupos -
 S(O)₂NH₂, grupos -NHS(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -N((C₁-C₈)alquil)S(O)₂(C₁-C₈)alquilo, grupos -(C₁-
 C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquilo, grupos -O-(C₁-C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquilo, -C(O)OH, grupos -C(O)O(C₁-
 C₈)alquilo, NHOH, grupos NHO(C₁-C₈)alquilo, grupos (C₁-C₈)alquilo -O-halogenados como -OCF₃, o
 55 grupos (C₁-C₈)alquilo -S(O)₂-halogenados como -S(O)₂CF₃, grupos (C₁-C₈)alquilo -S-halogenados como
 -SCF₃, -(C₁-C₆)heterociclilo como pirrolidina, tetrahydrofurano, pirano o morfolina, -(C₁-C₆)heteroarilo
 como tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol, -fenilo, bencilo, grupos -NHC(O)O-(C₁-C₆)alquilo,
 60 grupos -N((C₁-C₆)alquil)C(O)O-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=NH)-(C₁-C₆)alquilo, grupos -C(=NOH)-(C₁-
 C₆)alquilo, grupos -C(=N-O-(C₁-C₆)alquil)-(C₁-C₆)alquilo o -CH₂NHC(O)CH₂O-fenilo donde el fenilo está
 opcionalmente sustituido con halógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Y es CR¹ donde R¹ es H, CH₃, pirazolilo sustituido, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo o tetrahidrofuranilo;

Z es CR¹ donde R¹ es H;

E es CR⁵ donde R⁵ es H;

R³ es -R³⁰¹-L-R³⁰² donde

R³⁰¹ es un enlace, -O-, -N(H)-, -N(CH₃)- o -C(H)(CH₃)-;

L es azetidínilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanilo, morfolinilo, [1,4]oxazepanilo, piperidinilo o pirrolidinilo; donde el azetidínilo está opcionalmente sustituido con CH₃; y

donde el piperidinilo está opcionalmente sustituido con -CH₂OH; y

R³⁰² es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CH.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

4-((1-acrililazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-4-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-5-*tert*-butil-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 2-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-((*R*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-
 5 carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-
 10 1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-
 indol-7-carboxamida;
 2-(1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato
 de etilo;
 2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 20 *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-
 carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-
 carboxamida;
 2-(1-((*S*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-
 25 carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-metiltiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida;
 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(2-cianopropan-2-il)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 30 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-
 il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1*H*-il)-
 1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-
 indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 45 4-(3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-
 tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-
 1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-
 metiloxazol-4-carboxamida;
 (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(oxetan-3-il)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
 il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-hidroxietilamino)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-
 60 carboxamida;
 4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
 il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 4-(2-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-3-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 10 *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-2-metiliazol-4-carboxamida;
- 4-(3-(3-metoxiciclohexancarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiliazol-2-carboxamida;
- 20 *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)iazol-2-carboxamida;
- N*-(3*R*,4*R*)-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)iazol-2-carboxamida;
- (*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(*N*-(tiazol-2-ilmetil)acrilamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (*Z*)-4-(2-metil-3-(2-metilbut-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-propionamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 4-(3-(2-cloropropanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (*E*)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilo);
- 45 4-(3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 4-(2-metil-3-(2-(piridin-3-ilo)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 4-(3-(ciclopent-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (*E*)-4-(2-metil-3-(2-metilpent-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 (Z)-4-(3-(3-cloroacrilamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metilo;
- 60 4-(3-(ciclohex-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo;
- 4-(2-metil-3-(2-fenoxiacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-

- carboxamida;
 4-(3-(2-fluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 4-(2-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(3-(dimetilamino)propanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-cianopirimidin-4-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 *N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)fumaramida;
 4-(3-(2-clorobutanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-(2-metil-3-(2-(piridazin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)benzoato de metilo;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 (*E*)-*N*-(3-(3-but-2-enamido-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-3-metacrilamido-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(3-but-2-inamido-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(3-acetamidofenil)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il) benzoato de metilo;
 50 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-(2-cloroacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acetamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(3-acrilamido-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cloroacetamido)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(2-(2-(acetamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propionamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(2-(2-(butiramidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(metacrilamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propiolamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 5 N-(3-(2-(2-(but-2-inamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cianoacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-
 carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-
 10 carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-fenoxiacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-(4-fluorofenoxi)acetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-
 carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cloroacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 15 N-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cianoacetamido)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 30 4-(2-acrilamidofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-carbamoilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 35 4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-metilenobutanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 (E)-4-(3-(3-ciclopropilacrilamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-2-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo;
 (E)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 (E)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-3-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-metilpent-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-N4-etilmaleamida;
 4-(3-acetamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 (E)-4-(2-metil-3-(3-(tiazol-2-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-fenilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-(piperidin-1-il)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(3-(4-(2-metoxietilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 (E)-4-(3-(4-(ciclopropilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (E)-4-(2-metil-3-(4-morfolinobut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamido-4-(benciloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamidopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-(2-metoxietil)maleamida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-etilmaleamida;
 4-(3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 4-(3-(2-oxopropanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metilo;
 4-(3-(cianometilcarbamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-metilfumaramida;
 10 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4,*N*4-dimetilfumaramida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-etilfumaramida;
 N1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfumaramida;
 ácido (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoico;
 15 4-(3-(*N*-isobutilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 amida del ácido 1-acrilolil-1,2,3,6-tetrahidro-pirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxílico;
 4-(3-(*N*-(cianometil)sulfamoil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-((2-oxopropanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2,4-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-(3-acrilamido-2,6-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-metoxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 4-(3-acrilamido-4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamido-2,3-difluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-5-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-vinil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(morfolinometil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-((dimetilamino)metil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(aminometil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 4-(3-(2-((metilamino)metil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 4-(1-acrilolilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-
 7-carboxamida;
 55 4-(3-(*N*-(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato
 de etilo;
 (R)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo;
 60 (*E*)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxi-but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acrilolilazetidil-3-il)oxi)-1*H*-indol-7-carboxamida;

- (S)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 (R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-metil-4-(metil (1-propioloilazetidín-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 15 (S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 (R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*R*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolinopiridín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolinometil)piridín-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-propilpiperidín-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 4-((1*R*,5*S*)-6-acriloil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*S*,5*R*)-6-acriloil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 (R)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepán-6-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida; o
 (R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida.

- 5 **7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (*R*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 8.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 10 **9.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 10.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 15 **11.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 12.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 20 **13.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 25 **14.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 15.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida.
- 30 **16.** Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.