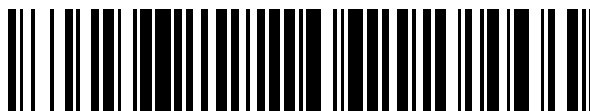


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 966**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01)	C07D 413/08	(2006.01)
C07D 401/08	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 403/08	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/08	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2012 PCT/EP2012/069007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13045516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2012 E 12775463 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2760831**

54 Título: **Inhibidores de replicación viral**

30 Prioridad:

26.09.2011 GB 201116559
26.09.2011 US 201161626410 P

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

15.04.2020

73 Titular/es:

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (100.0%)
K.U. Leuven R&D, Waaistraat 6, Box 5105
3000 Leuven, BE

72 Inventor/es:

BARDIOT, DOROTHÉE;
CARLENS, GUNTER;
DALLMEIER, KAI;
KAPTEIN, SUZANNE;
MCNAUGHTON, MICHAEL;
MARCHAND, ARNAUD;
NEYTS, JOHAN;
SMETS, WIM y
KOUKNI, MOHAMED

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 753 966 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

Inhibidores de replicación viral

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos novedosos, métodos para prevenir o tratar infecciones virales en animales al utilizar los compuestos novedosos y a los compuestos novedosos para su uso como una medicina, de mayor preferencia para su uso como una medicina para tratar o prevenir infecciones virales, particularmente infecciones con los virus ARN, más particularmente infecciones con virus que pertenecen a la familia de la Flaviviridae, y aún más particularmente infecciones con el virus del Dengue. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas o preparaciones de combinación de los compuestos novedosos, a las composiciones o preparaciones para su uso como una medicina, de mayor preferencia para la prevención o tratamiento de infecciones virales. La invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos.

Antecedentes de la invención

15 Flavivirus, los cuales se transmiten por los mosquitos o garrapatas, provoca infecciones potencialmente mortales en el hombre, tal como encefalitis y fiebre hemorrágica. Cuatro serotipos distintos, aunque estrechamente relacionados del dengue flavivirus se conocen (DENV-1, -2, -3, y -4). El dengue es endémico en la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo, predominantemente en áreas urbanas y semi-urbanas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2.5 miles de millones de personas de las cuales 1000 millones de niños están en riesgo de infección por DENV (OMS, 2002). Un estimado de 50 a 100 millones de casos de fiebre del dengue [FD], medio millón de casos de enfermedad del dengue severa (es decir, fiebre hemorrágica del dengue [FHD] y síndrome de choque por dengue [SCD]), y más de 20,000 muertes ocurren en el mundo cada año. La FHD se ha vuelto una causa principal de hospitalización y muerte entre niños en regiones endémicas. En total, el dengue representa la causa más común de enfermedad arboviral. Debido a los últimos grandes brotes en países situados en Latinoamérica, Asia Suroriental y el Pacífico Occidental (incluyendo Brasil, Puerto Rico, Venezuela, Camboya, Indonesia, Vietnam, Tailandia), los números de casos de dengue han aumentado dramáticamente en los últimos años. No solamente es que incrementa el número de casos de dengue a medida que la enfermedad se propaga a nuevas áreas, sino que los brotes tienden a ser más severos.

20 Para prevenir y/o controlar la enfermedad del dengue, los únicos métodos disponibles en la actualidad son estrategias de erradicación del mosquito para controlar el vector. Aunque se hacen progresos en el desarrollo de vacunas para el dengue, se han encontrado muchas dificultades. Esto incluye la existencia de un fenómeno denominado como mejora dependiente de anticuerpos (ADE).

25 La recuperación de una infección por un serotipo proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo aunque confiere solamente protección parcial o transitoria contra una infección subsecuente por uno de los otros tres serotipos. Después de la infección con otro serotipo, los anticuerpos heterólogos preexistentes forman complejos con el serotipo del virus del dengue de reciente infección aunque no neutraliza el patógeno. En lugar de eso, la entrada de virus en las células se cree que se facilita, resultando en una replicación de virus descontrolada y títulos virales de picos mayores. En ambas infecciones primaria y secundaria, los títulos virales mayores se asocian con enfermedad del dengue más severa. Puesto que los anticuerpos maternos pueden pasar fácilmente a los infantes al amamantar, esto puede ser una de las razones por las que los niños se ven más afectados por la enfermedad del dengue severa que los adultos.

30 En ubicaciones con dos o más serotipos circulando simultáneamente, también denominadas regiones hiperendémicas, el riesgo de la enfermedad del dengue sería es significativamente mayor debido a un riesgo incrementado de experimentar una infección secundaria más severa. Además, en una situación de hiperendemicidad, la probabilidad de la aparición de cepas más virulentas se incrementa, lo cual a su vez aumenta la probabilidad de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) o síndrome de choque por dengue.

35 Los mosquitos que portan el dengue, incluyendo *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (mosquito tigre), se están dirigiendo al norte. De acuerdo con los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos (EE. UU.), ambos mosquitos se encuentran omnipresentes actualmente en el sur de Texas. La propagación al norte, de mosquitos portadores de dengue no se confina a los EE. UU., sino que también se ha observado en Europa.

40 A pesar del gran esfuerzo durante las últimas 3 décadas, no existe actualmente una vacuna disponible para proteger contra la enfermedad del virus del dengue. El problema principal es desarrollar una vacuna que ofrezca protección contra los cuatro serotipos (una vacuna tetravalente) en el mismo grado. Además, hoy en día, los fármacos antivirales específicos para el tratamiento o prevención de la infección del virus de fiebre por dengue no se encuentran disponibles. Claramente, aún existe una gran necesidad de agentes terapéuticos para la prevención o tratamiento de infecciones virales en animales, de manera más particular en humanos y especialmente para infecciones virales provocadas por Flavivirus, de manera más particular virus del Dengue. Los agentes terapéuticos con buena potencia, ninguno o bajos niveles de menos efectos secundarios, una actividad de espectro amplio contra serotipos del virus del Dengue múltiple, una baja toxicidad y/o buena farmacocinética o –propiedades dinámicas son muy bienvenidos. La presente invención proporciona compuestos novedosos que muestran actividad contra Flavivirus, incluyendo el virus del Dengue. La técnica anterior no conduce a una persona con experiencia en la técnica a los compuestos de la presente invención, ni a su uso como

compuestos antivirales.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que al menos uno de los problemas antes mencionados puede resolverse por una clase novedosa de compuestos.

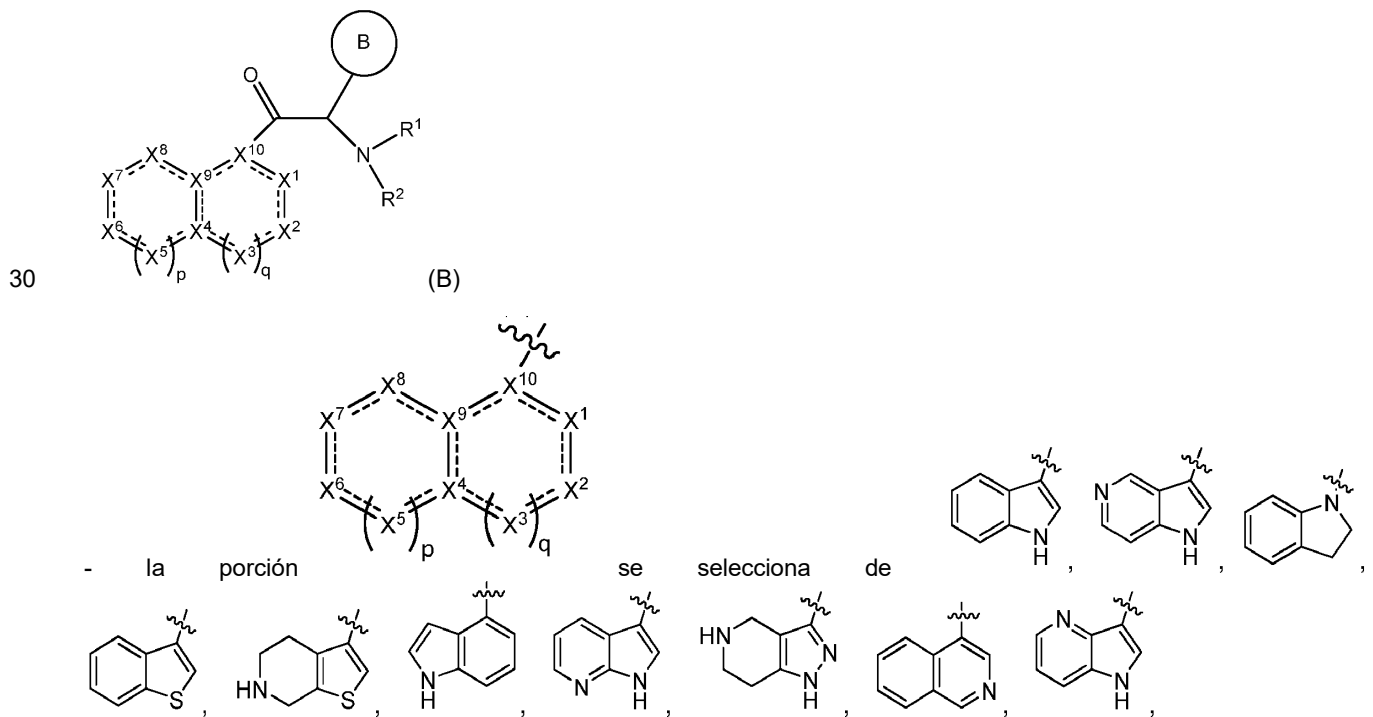
5 La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha mostrado que poseen actividad antiviral. La presente invención además demuestra que estos compuestos inhiben eficientemente la proliferación de virus, especialmente Flavivirus, más específicamente virus del Dengue (DENV) y virus de Fiebre Amarilla (YFV). Por lo tanto, estos compuestos constituyen una clase útil de nuevos compuestos potentes que pueden utilizarse en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales en animales, mamíferos y humanos, más específicamente para el tratamiento y/o prevención de infecciones con virus que pertenecen a la familia del Flavivirus, y aún más particularmente infecciones con virus del Dengue o virus de fiebre amarilla.

10 La presente invención se refiere además al uso de tales compuestos como medicinas y a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de infecciones virales, en particular con virus que pertenecen a la familia del Flavivirus, y aún más particularmente infecciones con virus del Dengue o virus de fiebre amarilla, en animales o mamíferos, de manera más particular en humanos. La invención también se refiere a métodos para la preparación de todos los compuestos de este tipo y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden en una cantidad efectiva.

15 La presente invención también se refiere al uso de tales compuestos en un método para el tratamiento o prevención de infecciones virales en humanos por la administración de uno o más de tales compuestos, opcionalmente en combinación con una o más de otras medicinas, a un paciente en necesidad del mismo. Particularmente, la presente invención también se refiere al uso de tales compuestos en un método para el tratamiento o prevención de infecciones virales, especialmente Infecciones Flavivirales, en humanos por la administración de una cantidad efectiva de uno o más de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en combinación con una o más de otras medicinas, a un paciente en necesidad de los mismos. Más particularmente, la presente invención también se refiere al uso de tales compuestos en un método para el tratamiento o prevención de infecciones por el virus del Dengue o virus de fiebre amarilla en humanos por la administración de una cantidad efectiva de uno o más de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en combinación con una o más de otras medicinas, a un paciente en necesidad de los mismos.

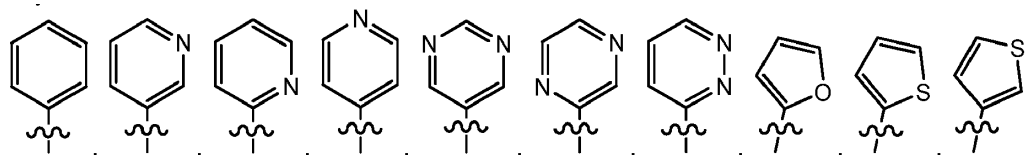
La invención proporciona nuevos compuestos y su uso como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de la invención es la provisión de nuevos compuestos de la fórmula (B), en donde,

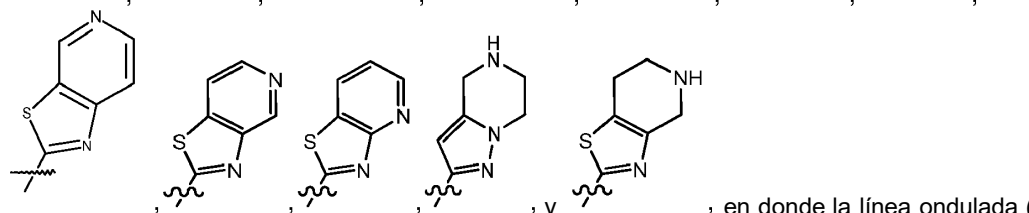
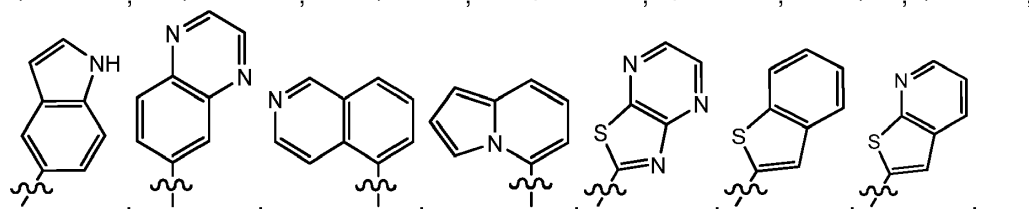
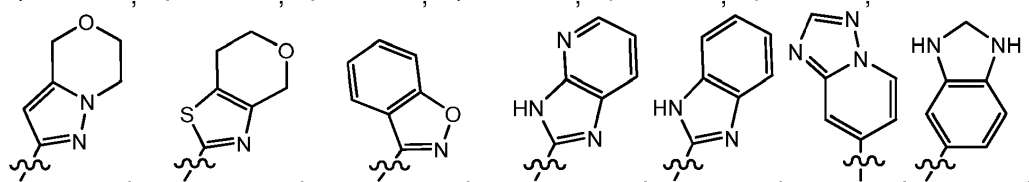
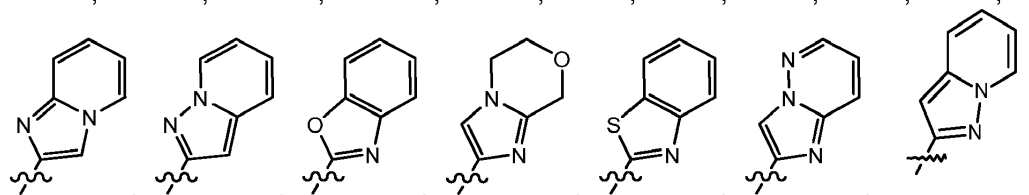
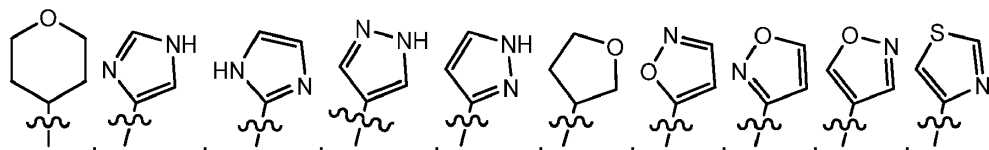




- el ciclo B se selecciona entre



5



10 unión al átomo de carbono de la fórmula principal (B), y en donde los ciclos representados están sustituidos con uno, dos o tres Z^{1a} ;

- R^1 se selecciona entre cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, heterociclo;

y en donde el cicloalquilo de C_{3-7} , arilo y heterociclo, están sustituidos con uno, dos o tres Z^{1b} ;

- R^2 es hidrógeno;

15

- cada Z^1 , Z^{1a} y Z^{1b} , se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, - ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo y heterocicloalquilo de C_{1-6} ;

y en donde el alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo y heterocicloalquilo de C_{1-6} , están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, $=O$, halógeno, trifluorometilo, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ciano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-6} , $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

20

- cada Z^2 se selecciona independientemente entre alquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo y heterocicloalquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo y heterocicloalquilo de C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, =O, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, -O-alquilo de C_{1-6} , -OCF₃, -S(=O)₂-alquilo de C_{1-4} , ciano, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4} , -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo;
 - 5 - cada Z^3 se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , arilo y heterociclo;
- donde el alquilo de C_{1-6} , arilo y heterociclo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo de C_{1-6} y -N(CH₃)₂;
- cada Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo, cicloalquilo de C_{3-7} y heterociclo;
- y estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 10 en donde el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, insaturado o aromático de 3 a 18 átomos que incluye al menos un N, O, S o P.

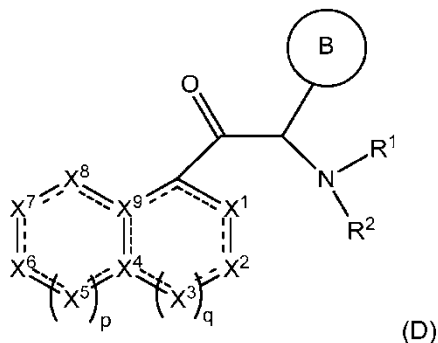
Descripción detallada de las figuras

Figura 1: La gráfica de Kaplan Meier de la mortalidad/eutanasia inducida por virus del dengue en ratones AG129 y el efecto del tratamiento con Celgosivir y CPD-242. La línea roja punteada indica el final del tratamiento.

15 **Descripción detallada de la invención**

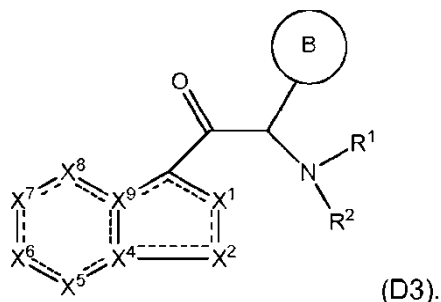
La presente invención se describirá con respecto a las modalidades particulares pero la invención no se limita a esto.

Una primera modalidad de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo a la fórmula (D),

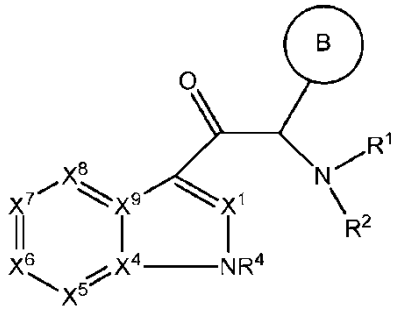


como se define en las reivindicaciones adjuntas, o a continuación.

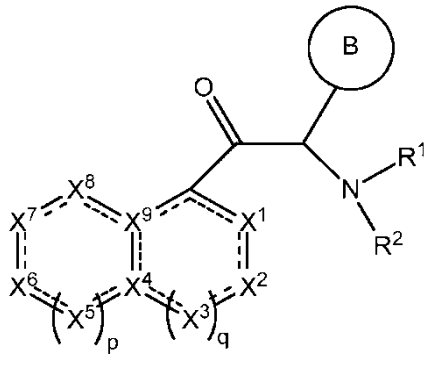
- 20 En una segunda modalidad, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (D3),



En una tercera modalidad, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (F1)

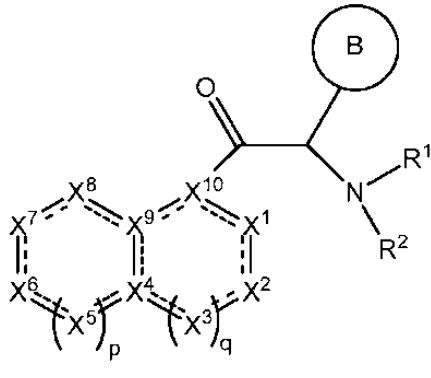


En una cuarta modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (D) para su uso como una medicina,



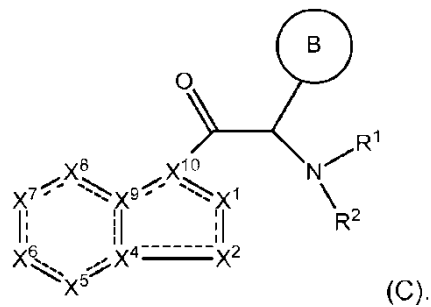
5 como se define en las reivindicaciones o a continuación.

Una sexta modalidad se refiere a un compuesto de la fórmula (B) para utilizarse como un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección viral en un animal (incluyendo un humano)



como se define en las reivindicaciones o a continuación.

10 En una séptima modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (C) para utilizarse como un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección viral en un animal (incluyendo un humano),



En una octava modalidad, la presente invención se refiere a los compuestos y usos de los mismos de acuerdo a las modalidades anteriores, en donde R² es hidrógeno.

5 En una novena modalidad, la presente invención se refiere a los compuestos y usos de los mismos de acuerdo a las modalidades anteriores, en donde R¹ se selecciona de arilo y heterociclo, en donde dichos arilo y heterociclo están sustituidos con uno o más Z^{1b}.

La presente invención además se refiere a los compuestos de acuerdo a las modalidades anteriores, para su uso como una medicina para la prevención o tratamiento de una infección viral de un animal.

En una modalidad, la infección viral es una infección por Flavivirus.

En una modalidad adicional, el Flavivirus es virus del Dengue.

10 La presente invención además se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo a de la cuarta a la novena modalidades en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además se refiere al uso de tales compuestos en un método para la prevención o tratamiento de una infección viral en un animal que comprende administrar al animal (incluyendo un humano) en necesidad de dicha prevención o tratamiento una dosis efectiva de los compuestos de acuerdo a cualquiera de las modalidades anteriores.

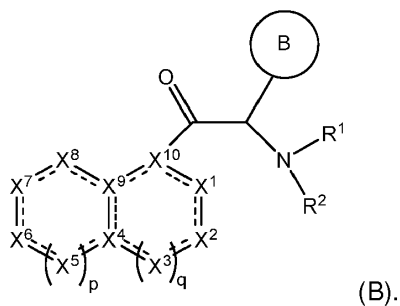
15 La presente invención además se refiere a un método para la preparación de los compuestos de acuerdo a las primeras tres modalidades, que comprenden las etapas de:

- hacer reaccionar un heterociclo bajo condiciones Friedel Craft para obtener un derivado de cetona que tiene un metileno adyacente al carbonilo;

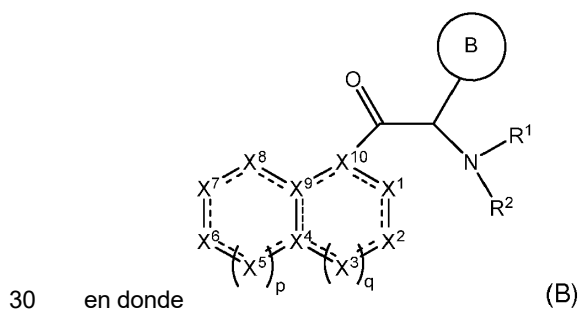
20 - hacer reaccionar la cetona previamente obtenida bajo condiciones de halogenación para obtener una alfa-halogenocetona;

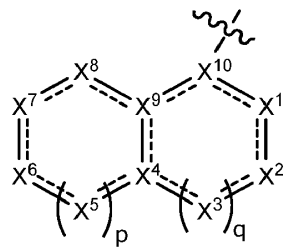
- sustituir la alfa-halogenocetona previamente obtenida con aminas para obtener los compuestos deseados de la invención.

25 En una modalidad particular de este aspecto de la invención, los compuestos, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por flavivirus en un animal, mamífero o humano; para su uso como una medicina; o de por sí, tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (B),

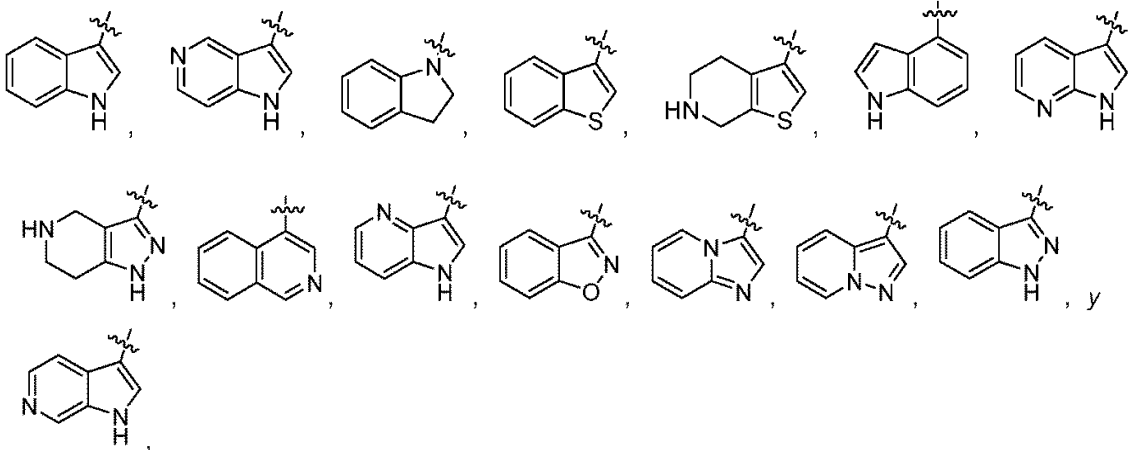


En una modalidad particular de este aspecto de la invención, los compuestos, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por flavivirus en un animal, mamífero o humano; para su uso como una medicina; o de por sí; tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (B),





la porción () se selecciona de

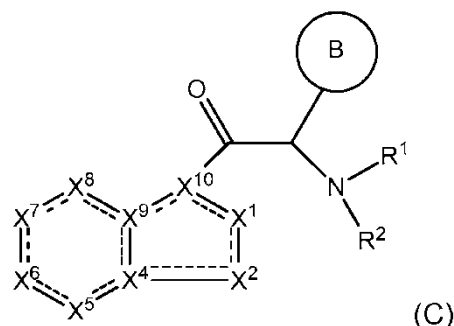


5 en donde la línea ondulada () indica el punto de unión al carbonilo de la fórmula principal (B), en donde dicha porción se sustituye con uno o dos Z¹;

- el ciclo B se selecciona de

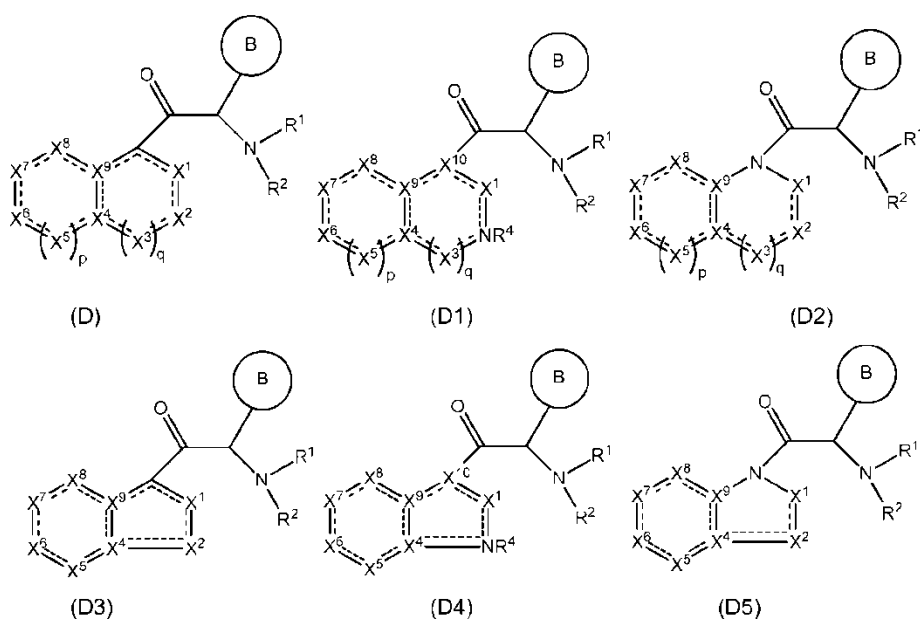
- 5 donde el alquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo y heterocicloalquilo de C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, =O, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, -O-alquilo de C₁₋₆, -OCF₃, -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₄, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo de C₁₋₄, -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; de mayor preferencia el alquilo de C₁₋₆, y arilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, difluorometilo, -O-alquilo de C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo de C₁₋₄, -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo;
- cada Z³ se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo y heterociclo; de mayor preferencia Z³ se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ y heterociclo;
- 10 donde el alquilo de C₁₋₆, arilo y heterociclo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo de C₁₋₆ y -N(CH₃)₂; de mayor preferencia, el alquilo de C₁₋₆ y heterociclo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo de C₁₋₆ y -N(CH₃)₂;
- cada Z⁴ y Z⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, arilo, cicloalquilo de C₃₋₇ y heterociclo; de mayor preferencia cada Z⁴ y Z⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₇;
- 15 y en particular estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (C),



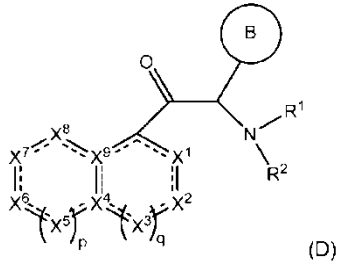
- 20 en donde el ciclo B, R¹, R², las líneas punteadas, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ y X¹⁰ son como se definen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B).

En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (D), (D1), (D2), (D3), (D4), o (D5),

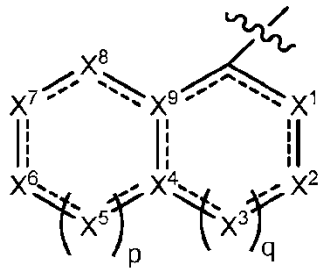


- 25 en donde el ciclo B, R¹, R², las líneas punteadas, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ y X¹⁰ son como se definen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B).

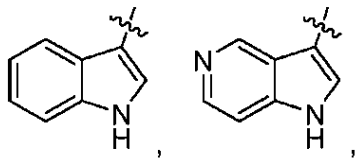
En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (D),



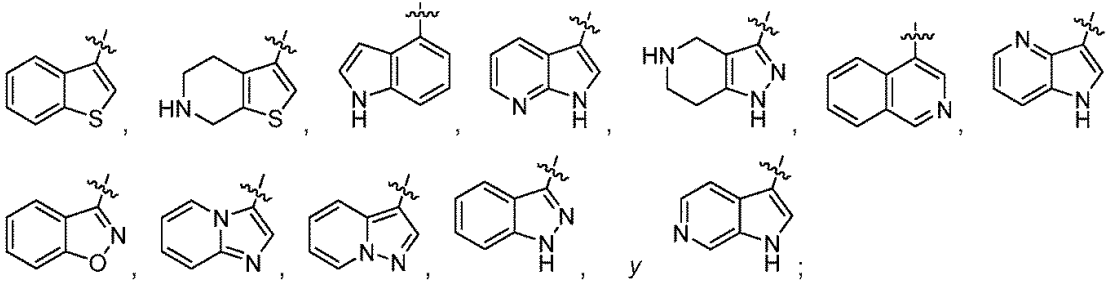
en donde



- la porción se

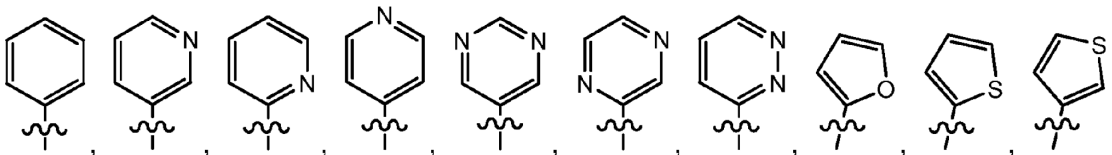


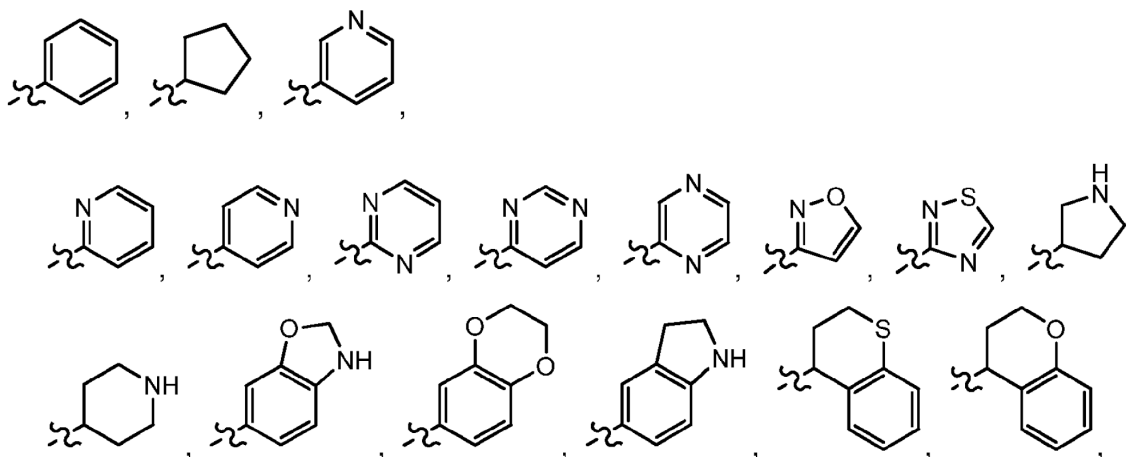
5 selecciona de



en donde la porción se sustituye con uno o dos Z¹;

- el ciclo B se selecciona de





se sustituyen con uno, dos, o tres Z^{1b} ;

5 - Z^{1b} , se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo;

y en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

- R^2 es hidrógeno;

10 - cada Z^1 y Z^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

15 y en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ alquilo de C_{1-6} , $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , morfolinilo, $-S(O)_2$ alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

en donde el alquilo de C_{1-6} y arilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, difluorometilo, $-O$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, y $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo;

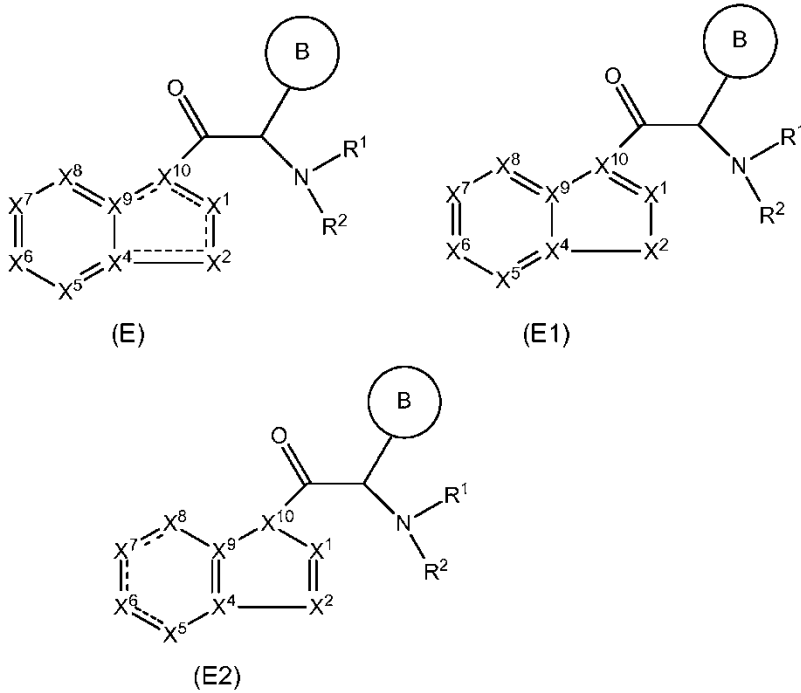
20 - cada Z^3 se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} y heterociclo;

en donde el alquilo de C_{1-6} y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-6} y $-N(CH_3)_2$;

- cada Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-7} ;

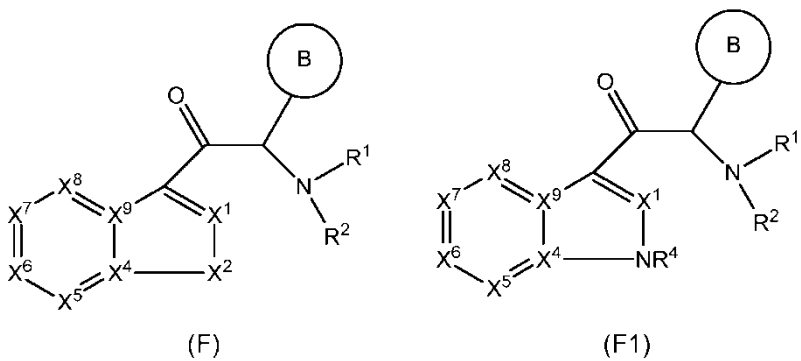
y estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (E), (E1), o (E2),



en donde el ciclo B, R¹, R², las líneas punteadas, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ y X¹⁰ son como se definen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B).

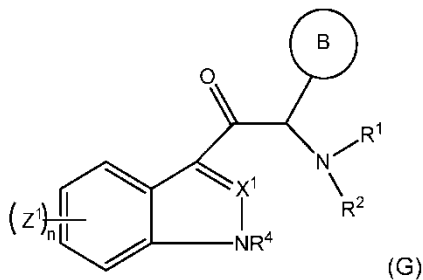
En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (F) o (F1),



5

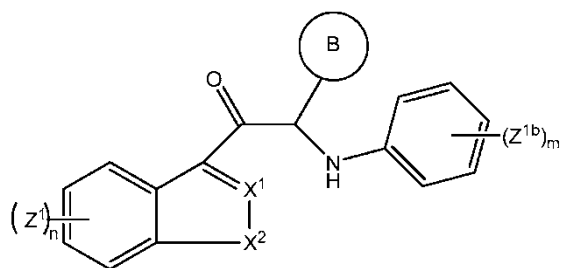
en donde el ciclo B, R¹, R², las líneas punteadas, X¹, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ y Z⁴ son como se definen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B).

En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (G),



10 en donde el ciclo B, R¹, R², X¹, Z¹ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B) y en donde n se selecciona de 1; 2 y 3.

En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (H),



(H)

en donde

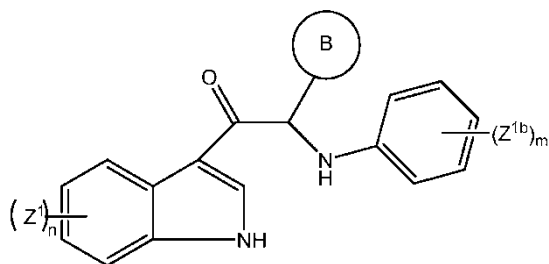
- el ciclo B, cada Z^1 independientemente, y cada Z^{1b} independientemente, son como se describen en cualquiera de las modalidades; preferiblemente Z^{1b} se localiza en meta o para; de preferencia el ciclo B no es un fenilo no sustituido;

5 - m se selecciona de 1, 2, y 3;

- n se selecciona de 1, 2, y 3; y

- X^1 y X^2 , son como se describen en cualquiera de las modalidades con la fórmula (B).

En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (I),

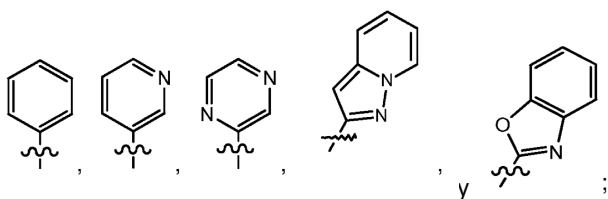


(I)

10 en donde

- el ciclo B, cada Z^1 independientemente, y cada Z^{1b} independientemente, son como se describen en cualquiera de las modalidades;

- de preferencia el ciclo B se selecciona de



15 en donde los ciclos representados se sustituyen con halógeno, alquilo de C_{1-4} , o alcoxi de C_{1-4} ;

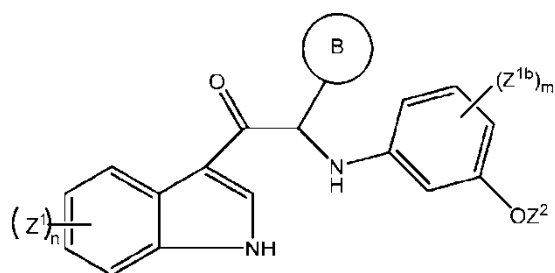
- preferiblemente Z^1 es halógeno o alquilo de C_{1-4} ;

- preferiblemente Z^{1b} es alcoxi de C_{1-4} , $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2-OH$;

- m se selecciona de 1, 2, y 3; de preferencia m se selecciona de 1 y 2;

- n se selecciona de 1, 2, y 3; de preferencia n es 1.

20 En otra modalidad particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo a la fórmula (J),

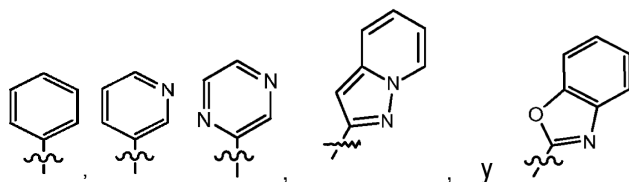


(J)

en donde

- Z¹ es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C₁₋₄;

- n es 1;



5 - el ciclo B se selecciona de , , , , y ;

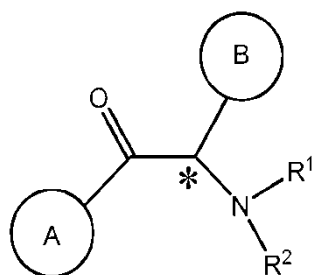
en donde los ciclos representados se sustituyen con halógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoxi de C₁₋₄;

- Z^{1b} es alcoxi de C₁₋₄, -OCH₂CH₂OH, -CH₂-OH;

- m es 1; y

- Z² es alquilo de C₁₋₄.

10 Los compuestos de la presente invención presentan al menos un centro asimétrico en el átomo de carbono sustituido con el ciclo B, como se muestra a continuación con un asterisco en la fórmula (A). Este centro asimétrico puede ocurrir en su configuración R o S. En una modalidad preferida, el centro asimétrico está en la configuración R. En otra modalidad preferida, el centro asimétrico está en la configuración S.



15 En otra modalidad particular más, el ciclo B se selecciona de sustituido con uno o más Z^{1a}, fenilo y piridilo.

En otra modalidad, R¹ se selecciona de arilo y heterociclo; en donde el arilo y heterociclo se sustituyen con uno o más Z^{1b}. En aún una modalidad particular adicional, R¹ se selecciona de fenilo y piridina, sustituido con uno o más Z^{1b}. En aún una modalidad particular adicional, R¹ se selecciona de fenilo y 3-piridilo sustituido con uno o más Z^{1b}.

Una modalidad muy particular de la invención se refiere a los compuestos seleccionados de:

20 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona;

2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona;

4-(2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzoniitrilo;

1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona;

1-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona;

25 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona;

- 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona;
 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 4-(1-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-oxoetil)benzonitrilo;
 5 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona;
 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona;
 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona;
 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona;
 (-)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 10 (+)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)etanona;
 15 acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo;
 1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 acetato de 2-(3-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-5-il)etilo;
 20 1-(5-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 acetato de 2-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo;
 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 acetato de 3-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-5-il)propilo;
 1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 25 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)etanona;
 acetato de 3-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-5-il)propilo;
 2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(3-(dimetilamino)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanona;
 30 ácido 3-(3-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(5-fenilisoxazol-3-il)acetil)-1*H*-indol-5-il)propanoico;
 1-(5-(2-aminoetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etanona;
 - 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona;
 - 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)etanona;
 - 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluorofenil)etanona;
 35 - 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona;
 - 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona;
 - 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(3-metilpiridin-2-il)-1-(7-((metilsulfonyl)metil)-1*H*-indol-3-il)etanona; y

- ácido 3-(3-(2-(6-cianopiridin-2-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)acetil)-1*H*-indol-5-il)propanoico.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos descritos en el primer aspecto con las fórmulas (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) y (G) y todas las modalidades de los mismos, para su uso como una medicina.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos descritos en el primer aspecto con las fórmulas (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), y todas las modalidades de los mismos, para su uso como una medicina.

10 Aún otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos descritos en la presente para su uso como una medicina para la prevención o tratamiento de una infección por Flavivirus en un animal, mamífero o humano. En una modalidad particular, la infección por flavivirus es una infección con virus del dengue. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente para la elaboración de un medicamento, en una modalidad particular el medicamento es para la prevención o tratamiento de una infección por Flavivirus en un animal, mamífero o humano.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos descritos aquí en lo anterior y todas las modalidades de los mismos en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica comprende compuestos seleccionados de las fórmulas (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) y (G) y todas las modalidades de los mismos.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de los compuestos descritos aquí en lo anterior y todas las modalidades de los mismos en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica comprende compuestos seleccionados de las fórmulas (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), y todas las modalidades de los mismos.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos en un método para la prevención o tratamiento de una infección por Flavivirus en un animal, mamífero o humano que comprende administrar a un animal, mamífero o humano en necesidad de dicha prevención o tratamiento una dosis efectiva de los compuestos del primer aspecto descrito en la presente y las modalidades de los mismos.

25 Aún otro aspecto se refiere a un método para la preparación de los compuestos de la invención, que comprende la etapa de hacer reaccionar una imina con un aldehído bajo condiciones de inversión de la polaridad en la presencia de un catalizador tiazolio para obtener los compuestos deseados de la invención.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de la invención, que comprende las etapas de

30 - hacer reaccionar un heterociclo bajo condiciones Friedel Craft para obtener un derivado de cetona que tiene un metileno adyacente al carbonilo,

- hacer reaccionar la cetona previamente obtenida bajo condiciones de halogenación para obtener una alfa-halogenocetona,

35 - sustituir la alfa-halogenocetona previamente obtenida con aminas para obtener los compuestos deseados de la invención.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de la invención, que comprende las etapas de

- hacer reaccionar una heterociclicamina con haluro del ácido 2-halogeno-acético para obtener un derivado de alfa-halogenoamida,

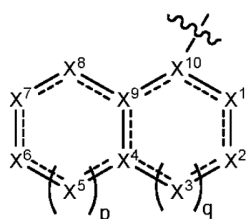
40 - sustituir la alfa-halogenoamida previamente obtenida con aminas para obtener los compuestos deseados de la invención.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de la invención, que comprende las etapas de

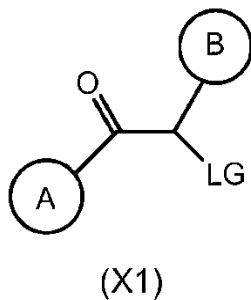
- hacer reaccionar un aldehído con una imina en la presencia de un catalizador para obtener un derivado de beta-aminocetona como el compuesto deseado.

45 Una modalidad de la invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de la invención, que comprende la etapa de

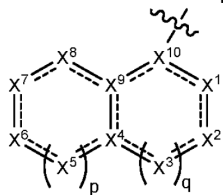
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X1) con la amina R¹R²NH en un solvente adecuado, en donde el ciclo A



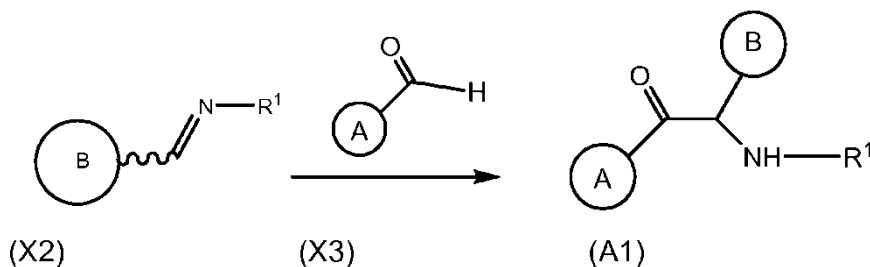
corresponde a la porción de la fórmula (B), el ciclo B, R¹, y R² tienen el significado de acuerdo a cualquiera de las modalidades presentadas en la presente, y LG es un grupo saliente como se conoce por el experto en la técnica, de preferencia seleccionado de cloro, bromo, y yodo; o



5 - hacer reaccionar la imina de la fórmula (X2) con un aldehído de la fórmula (X3) en la presencia de un catalizador y un solvente adecuado para obtener el compuesto de la fórmula (A1), en donde el ciclo A corresponde a la porción



, el ciclo B, y R¹, tienen el significado de acuerdo a cualquiera de las modalidades presentadas en la presente, y siempre que en el ciclo A de las fórmulas (X3) y (A1), un átomo de carbono se una al carbonilo.



10 El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en la presente pretende referirse a la administración de un compuesto o composición de la invención a un sujeto con el fin de afectar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la inhibición de una infección viral. El tratamiento incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno, o padecimiento, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o padecimiento mediado por la inhibición de la infección viral. El término "sujeto" se refiere a un paciente animal o mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un humano.

Es de hacerse notar que el término "que comprende" utilizado en las reivindicaciones, no debe interpretarse como que restringe a los medios enumerados acto seguido, no excluye otros elementos o etapas.

La referencia a lo largo de esta especificación a "la modalidad" o "una modalidad" significa que un rasgo particular, estructura o característica descrita junto con la modalidad se incluye en al menos una modalidad de la presente invención. De este modo, cuando aparecen las frases "en la modalidad" o "en una modalidad" en diversos lugares a lo largo de esta especificación no todas se refieren necesariamente a la misma modalidad, pero puede. Además, los rasgos particulares, estructuras o características pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como sería evidente para alguien con experiencia ordinaria en la técnica a partir de esta descripción, en una o más modalidades. Donde se utiliza un artículo definido o indefinido cuando se hace referencia a un nombre singular, por ejemplo, "un" o "una", "la", esto incluye un plural del sustantivo a menos que otra cosa se especifique.

De manera similar se apreciará que en la descripción de unas modalidades ejemplares de la invención, diversos rasgos de la invención a veces se agrupan en una sola modalidad, figura, o descripción de los mismos con el fin de simplificar la divulgación y ayudar en la comprensión de uno o más de los diversos aspectos inventivos.

En cada una de las definiciones siguientes, el número de átomos de carbono representa el número máximo de átomos de carbono generalmente de forma óptima presente en el sustituyente o en el enlazador; se entiende que a menos que se indique de otra manera en la presente solicitud, el número de átomos de carbono representa el número máximo óptimo de los átomos de carbono para el sustituyente o enlazador particular.

5 El término “grupo saliente” o “LG” como se utiliza en la presente significa un grupo químico el cual es susceptible de ser desplazado por un nucleófilo o cortado o hidrolizado en condiciones básicas o ácidas. En una modalidad particular, un grupo saliente se selecciona de un átomo de halógeno (por ejemplo, Cl, Br, I) o un sulfonato (por ejemplo, mesilato, tosilato, triflato).

10 El término “grupo protector” se refiere a una porción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedio en la síntesis de la sustancia del fármaco original. Los grupos químicos protectores y de estrategias para protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase: “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper los enlaces químicos en un orden y forma planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden medirse por las herramientas analíticas comunes. Los intermediarios químicamente protegidos pueden ellos mismos ser biológicamente activos o inactivos.

20 Los compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como pasajes a través de las membranas celulares y resistencia a la degradación o secuestración enzimática. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos deseados pueden referirse como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, por el que el fármaco original se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse con mayor eficacia que los fármacos originales, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que los fármacos originales. Los grupos protectores se eliminan bien *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

30 El término “hidrocarbilo”, “hidrocarbilo de C₁₋₁₈”, “grupo hidrocarbilo” o “grupo hidrocarbilo de C₁₋₁₈” como se utilizan en la presente se refiere a hidrocarburos acíclicos o cíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, normales, secundarios o terciarios de C₁₋₁₈, y combinaciones de los mismos. Por tanto, este término comprende alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo.

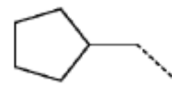
35 La terminología “heterohidrocarbilo”, “heterohidrocarbilo de C₁₋₁₈”, “grupo heterohidrocarbilo”, “grupo heterohidrocarbilo de C₁₋₁₈” o “grupo hidrocarbilo el cual incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, los heteroátomos que se seleccionan de los átomos que consisten en O, S, y N” como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo hidrocarbilo en donde uno o más átomos de carbono se remplazan por uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y por lo tanto incluyen heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heterociclo no aromático. Por lo tanto, este término comprende como un ejemplo alcoxi, alqueniloxi, alquilo de C_w-O-alquilo de C_{18-w}, alquenilo de C_w-O-alquilo, alquilo de C_w-NH-alquenilo de C_{18-w}, entre otros, en donde w se selecciona de cualquier número entre 1 y 18.

45 El término “alquilo” o “alquilo de C₁₋₁₈” como se utiliza en la presente significa un hidrocarburo recto o ramificado, lineal o cíclico (o una combinación de lineal y cíclico), normal, secundario, o terciario, sin sitio de insaturación. Los Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (iPr), 1-butilo, 2-metil-1-propil(i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-dimetil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, ciclopropilileno, metilciclopropileno, 2,3-dimetil-2-butilo, ciclopentilmetileno, 3,3-dimetil-2-butilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, *n*-tridecilo, *n*-tetradecilo, *n*-pentadecilo, *n*-hexadecilo, *n*-heptadecilo, *n*-octadecilo, *n*-nonadecilo, *n*-icosilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una modalidad particular, el término alquilo se refiere a hidrocarburos C₁₋₁₂, aún más en particular a hidrocarburos de C₁₋₆, aún más en particular a hidrocarburos de C₁₋₃ como además se describen aquí en lo anterior. Un alquilo preferido es alquilo de C₁₋₆. Otro alquilo preferido es alquilo de C₁₋₄.

50 El término “alquilo acíclico” o “alquilo lineal” como se utiliza en la presente significa un hidrocarburo recto o ramificado, lineal, normal, secundario, o terciario, no cíclico de C₁-C₁₈, sin sitio de insaturación. Los Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo (iPr), 1-butilo, 2-metil-1-propil(i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, *n*-tridecilo, *n*-tetradecilo, *n*-pentadecilo, *n*-hexadecilo, *n*-heptadecilo, *n*-octadecilo, *n*-nonadecilo y *n*-icosilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de C₃₋₁₈” como se utiliza en la presente y a menos que se establezca de otra forma significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 18 átomos de carbono que consisten en o

comprenden un hidrocarburo saturado monocíclico de C₃₋₁₀ o policíclico de C₇₋₁₈, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclopropilmetileno, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetileno, ciclopropiletileno, metilciclopropileno, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, isopropoilciclooctilo, ciclooctilmetileno, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo, decalinilo,



5 adamantilo y similares. Para evitar dudas y como un ejemplo, ciclopentilmetileno se refiere a el grupo metilo en el ciclopentilo se acopla a otro grupo. Además, para evitar dudas y como un ejemplo, metilciclopropileno



se refiere a por lo que el ciclopropilo del metilciclopropilo se acopla a otro grupo. Un cicloalquilo preferido es cicloalquilo de C₃₋₇.

10 El término “alquenilo” o “alquenilo de C₂₋₁₈” como se utiliza en la presente es hidrocarburo normal, secundario o terciario, lineal o cíclico, ramificado o recto de C₂₋₁₈ con al menos un sitio (usualmente 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, principalmente un doble enlace sp² de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), ciclohexenilo (-C₆H₉), ciclopentenilpropileno, metilciclohexenilo y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans. En una modalidad particular, el término alquenilo se refiere a hidrocarburos de C₂₋₁₂, aún de manera más particular a hidrocarburos de C₂₋₆ como se define adicionalmente en la presente. Un alquenilo preferido es alquenilo de C₂₋₆.

15 El término “alquenilo acíclico” o “alquenilo lineal” como se utiliza en la presente se refiere a hidrocarburo no cíclico normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o recto de C_{2-C18} con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, principalmente un doble enlace sp² de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.

20 El término “cicloalquenilo” como se utiliza en la presente se refiere a un radical hidrocarburo no aromático que tiene de 3 a 18 átomos de carbono con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, principalmente un doble enlace sp² de carbono-carbono y que consisten en o comprende un hidrocarburo monocíclico de C₃₋₁₀ o policíclico de C₇₋₁₈. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo (-C₅H₇), ciclopentenilpropileno, metilciclohexenilo y ciclohexenilo (-C₆H₉). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.

25 El término “alquinilo” o “alquinilo de C₂₋₁₈” como se utiliza en la presente se refiere a un hidrocarburo normal, secundario, terciario, lineal o cíclico, ramificado o recto de C₂₋₁₈ con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, concretamente un triple enlace sp de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinilo (-C≡CH), 3-etil-ciclohept-1-inileno, 4-ciclohept-1-in-metileno y 1-propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH). En una modalidad particular, el término alquenilo se refiere a hidrocarburos de C₂₋₁₂, aún de manera más particular a Hidrocarburos de C₂₋₆ como se define adicionalmente en la presente. Un alquinilo preferido es alquinilo de C₂₋₆.

30 El término “alquinilo acíclico” o “alquinilo lineal” como se utiliza en la presente se refiere a hidrocarburo no cíclico normal, secundario, terciario, lineal, ramificado o recto de C₂₋₁₈ con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, concretamente un triple enlace sp de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinilo (-C≡CH) y 1-propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH).

35 El término “cicloalquinilo” como se utiliza en la presente se refiere a un radical hidrocarburo no aromático que tiene de 3 a 18 átomos de carbono con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, concretamente un triple enlace sp de carbono-carbono y que consisten en o comprenden un hidrocarburo monocíclico de C₃₋₁₀ o policíclico de C₇₋₁₈. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclohept-1-ina, 3-etil-ciclohept-1-inileno, 4-ciclohept-1-in-metileno y etileno-ciclohept-1-ina.

40 Cada uno de los términos “alquileno” como se utiliza en la presente se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta de 1-18 átomos de carbono (de manera más particular de 1 a 12 o de 1 a 6 átomos de carbono), y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a: metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

45 Cada uno de los términos “alquenileno” como se utiliza en la presente se refiere a un radical hidrocarburo de cadena ramificada o recta de 2-18 átomos de carbono (de manera más particular de 2 a 12 o de 2 a 6 átomos de carbono) con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, concretamente un doble enlace sp² de carbono-carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno original.

50 Cada uno de los términos “alquinileno” como se utiliza en la presente se refiere a un radical hidrocarburo de cadena ramificada o recta de 2-18 átomos de carbono (de manera más particular de 2 a 12 o de 2 a 6 átomos de carbono) con al menos un sitio (usualmente de 1 a 3, de preferencia 1) de insaturación, concretamente un triple enlace sp de carbono-carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del

mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino original.

El término "heteroalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo acíclico en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alquilo acíclico pueden reemplazarse por -NH₂ y/o que uno o más -CH₂- del alquilo acíclico pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S-. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalquilo en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable. Grupos heteroalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, alquiléteres, alquilaminas primarias, secundarias, y terciarias, amidas, cetonas, ésteres, alquilsulfuros, y alquilsulfonas.

El término "heteroalqueno" como se utiliza en la presente se refiere a un alqueno acíclico en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alqueno acíclico pueden reemplazarse por -NH₂, que uno o más de -CH₂- del alqueno acíclico pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S- y/o que uno o más -CH= del alqueno acíclico pueden reemplazarse por -N=. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalqueno en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable. El término heteroalqueno por lo tanto comprende iminas, -O-alqueno, -NH-alqueno, -N(alqueno)₂, -N(alqueno)(alqueno), y -S-alqueno.

El término "heteroalquino" como se utiliza en la presente se refiere a un alquino acíclico en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alquino acíclico pueden reemplazarse por -NH₂, que uno o más -CH₂- del alquino acíclico pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S-, que uno o más -CH= del alquino acíclico pueden reemplazarse por -N= y/o que uno o más \equiv CH del alquino acíclico pueden reemplazarse por \equiv N. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalquino en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable. El término heteroalquino por lo tanto comprende -O-alquino, -NH-alquino, -N(alquino)₂, -N(alquino)(alquino), y -S-alquino.

El término "heteroalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alquilo pueden reemplazarse por -NH₂ y/o que uno o más -CH₂- del alquilo pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S-. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalquilo en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable.

El término "heteroalqueno" como se utiliza en la presente se refiere a un alqueno en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alqueno pueden reemplazarse por -NH₂, que uno o más -CH₂- del alqueno pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S- y/o que uno o más -CH= del alqueno pueden reemplazarse por -N=. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalqueno en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable.

El término "heteroalquino" como se utiliza en la presente se refiere a un alquino en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, con la condición de que la cadena no pueda contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Esto significa que uno o más -CH₃ del alquino pueden reemplazarse por -NH₂, que uno o más -CH₂- del alquino pueden reemplazarse por -NH-, -O- o -S-, que uno o más -CH= del alquino pueden reemplazarse por -N= y/o que uno o más \equiv CH del alquino pueden reemplazarse por \equiv N. Los átomos de S en las cadenas pueden oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, para producir sulfóxidos y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalquino en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo o tio en cualquier carbono o heteroátomo que resultará en un compuesto estable.

El término "arilo" como se utiliza en la presente significa un hidrocarburo aromático radical de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a 1 anillo, o 2 ó 3 anillos fusionados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares. El término "sistema de anillo aromático original" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o un sistema de anillo bi- o tricíclico del cual al menos un anillo es aromático. Por lo tanto, en esta modalidad, los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a 1 anillo, o 2 ó 3 anillos fusionados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 1,2,6,7,8,8a-hexahidroacenaftalenilo, 1,2-dihidroacenaftalenilo, y similares. Grupos arilo particulares son fenilo y naftilo, especialmente

fenilo.

El término "arilalquilo" o "arilalquil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, y similares. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalqueno" o "arilalquenoil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical alqueno acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical arilo. El grupo arilalqueno comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo arilalqueno es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquino" o "arilalquinoil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquino acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical arilo. El grupo arilalquino comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquino del grupo arilalquino es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "arilheteroalquilo" o "arilheteroalquil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. El grupo arilheteroalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción heteroalquilo del grupo arilheteroalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "arilheteroalqueno" o "arilheteroalquenoil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalqueno en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical arilo. El grupo arilheteroalqueno comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción heteroalqueno del grupo arilheteroalqueno es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "arilheteroalquino" o "arilheteroalquinoil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquino en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical arilo. El grupo arilheteroalquino comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción heteroalquino del grupo arilheteroalquino es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "heterociclo" como se utiliza en la presente significa un sistema de anillo saturado, insaturado o aromático de 3 a 18 átomos que incluyen al menos uno de N, O, S, o P. El heterociclo por lo tanto incluye grupos heteroarilo. El heterociclo como se utiliza en la presente incluye a manera de ejemplo y no de limitación estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la fecha), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. y Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una modalidad particular, el término significa piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, bis-tetrahidropirano, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo e isatinoilo.

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático de 5 a 18 átomos que incluyen al menos uno de N, O, S, o P y por lo tanto se refiere a heterociclos aromáticos. Ejemplos de heteroarilo incluyen aunque no se limitan a piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, y pirrolilo.

El término "heterociclo no aromático" como se utiliza en la presente significa un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado de 3 a 18 átomos que incluye al menos uno de N, O, S, o P.

El término "heterociclo-alquilo" o "heterociclo-alquil-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclo. Un ejemplo de un grupo heterociclo-alquilo es 2-piridil-metileno. El grupo heterociclo-alquilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclo-alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.

- El término “heterociclo-alquenilo” o “heterociclo-alqueni-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquenilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclo-alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.
- 5 El término “heterociclo-alquinilo” o “heterociclo-alquini-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquinilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclo-alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.
- 10 El término “heterociclo-heteroalquilo” o “heterociclo-heteroalquil-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-heteroalquilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquilo del grupo heterociclo-heteroalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.
- 15 El término “heterociclo-heteroalquenilo” o “heterociclo-heteroalqueni-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquenilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-heteroalquenilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquenilo del grupo heterociclo-heteroalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.
- 20 El término “heterociclo-heteroalquinilo” o “heterociclo-heteroalquini-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquinilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-heteroalquinilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquinilo del grupo heterociclo-heteroalquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo es de 3 a 14 átomos.
- 25 El término “heteroaril-alquilo” o “heteroaril-alquil-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heteroarilo. Un ejemplo de un grupo heteroaril-alquilo es 2-piridil-metileno. El grupo heteroaril-alquilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heteroaril-alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 30 El término “heteroaril-alquenilo” o “heteroaril-alqueni-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un heteroarilo radical. El grupo heteroaril-alquenilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heteroaril-alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 35 El término “heteroaril-alquinilo” o “heteroaril-alquini-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alquinilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heteroaril-alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 40 El término “heteroaril-heteroalquilo” o “heteroaril-heteroalquil-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heteroaril-heteroalquilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquilo del grupo heteroaril-heteroalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 45 El término “heteroaril-heteroalquenilo” o “heteroaril-heteroalqueni-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquenilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-heteroalquenilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquenilo del grupo heteroaril-heteroalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 50 El término “heteroaril-heteroalquinilo” o “heteroaril-heteroalquini-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquinilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-heteroalquinilo comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquinilo del grupo heteroaril-heteroalquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heteroarilo es de 5 a 14 átomos.
- 55 El término “heterociclo-alquilo no aromático” o “heterociclo-alquil no aromático-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclo no aromático. El grupo heterociclo-alquilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclo-alquilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.
- El término “heterociclo-alquenilo no aromático” o “heterociclo-alqueni no aromático-” como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo no aromático. El grupo heterociclo-alquenilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclo-alquenilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y

la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.

El término "heterociclo-alquinilo no aromático" o "heterociclo-alquil no aromático-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo no aromático. El grupo heterociclo-alquinilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclo-alquinilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.

El término "heterociclo-heteroalquilo no aromático" o "heterociclo-heteroalquil no aromático-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-heteroalquilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquilo del grupo heterociclo-heteroalquilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.

El término "heterociclo-heteroalquenilo no aromático" o "heterociclo-heteroalquenil no aromático-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquenilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo no aromático. El grupo heterociclo-heteroalquenilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquenilo del grupo heterociclo-heteroalquenilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.

El término "heterociclo-heteroalquinilo no aromático" o "heterociclo-heteroalquinil no aromático-" como se utiliza en la presente se refiere a un radical heteroalquinilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, se reemplaza con un radical heterociclo no aromático. El grupo heterociclo-heteroalquinilo no aromático comprende de 6 a 20 átomos, por ejemplo, la porción heteroalquinilo del grupo heterociclo-heteroalquinilo no aromático es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclo no aromático es de 3 a 14 átomos.

A modo de ejemplo, anillos heterocíclicos enlazados mediante carbono se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, heterociclos enlazados mediante carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo. A modo de ejemplo, los anillos heterocíclicos enlazados mediante nitrógeno se enlazan en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de una carbazol, o β-carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados mediante nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

Como se utiliza en la presente y a menos que se establezca de otra forma, los términos "alcoxi", "ciclo-alcoxi", "ariloxi", "arilalquilo", "heterociclooxi", "alquiltio", "cicloalquiltio", "ariltio", "arilalquiltio" y "heterocicloxtio" se refiere a sustituyentes en donde un grupo alquilo, respectivamente un cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo (cada uno de ellos tal como se define en la presente), se une a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre a través de un enlace simple, tal como, pero no limitado a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tioetilo, tiometilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo y similares. Las mismas definiciones se aplicarán para radicales alquenilo y alquinilo en lugar de alquilo. Un alcoxi preferido es alcoxi de C₁₋₆; otro alcoxi preferido es alcoxi de C₁₋₄.

Como se utiliza en la presente y a menos que se establezca de otra forma, el término halógeno significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

Como se utiliza en la presente con respecto a un grupo sustituyente, y a menos que se establezca de otra forma, los términos "sustituido" tal como en "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "arilo sustituido", "heterociclo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclo-alquilo sustituido" y similares se refieren a las estructuras químicas definidas en la presente, y en donde el hidrocarbilo, grupo heterohidrocarbilo y/o el arilo o heterociclo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes (de preferencia 1, 2, 3, 4, 5 ó 6), significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a y en una modalidad particular los sustituyentes se encuentran seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfidril, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heterociclo-alquilo, heterociclo-alquenilo y heterociclo-alquinilo, -X, -Z, -O⁻, -OZ, =O, -SZ, -S⁻, =S, -NZ₂, -N⁺Z₃, =NZ, =N-OZ, -CX₃ (por ejemplo, trifluorometilo), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, -NZC(O)O⁻, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OZ, -S(O)₂Z, -OS(O)₂OZ, -OS(O)₂Z, -OS(O)₂O⁻, -S(O)₂NZ, -S(O)Z, -OP(O)(OZ)₂, -P(O)(OZ)₂, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OZ)(O⁻), -P(O)(OH)₂, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, -C(O)O⁻, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, -OC(O)O⁻, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, en donde cada X es independientemente un halógeno seleccionado de F, Cl, Br, o I; y cada Z es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,

heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo, grupo protector o porción profármaco, mientras que dos Z enlazadas a un átomo de nitrógeno, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan para formar un heterociclo. Los grupos alquil(eno), alqueno(eno), y alquino(eno) también pueden sustituirse similarmente.

5 Cualquier denominación de sustituyentes que se encuentre en más de un sitio en un compuesto de esta invención se seleccionará independientemente.

Los sustituyentes opcionalmente se designan con o sin enlaces. Independientemente de las indicaciones de enlace, si un sustituyente es polivalente (basado en su posición en la estructura a la que se refiera), entonces se prevén todas y cada una de las orientaciones posibles del sustituyente.

10 Como se utiliza en la presente y a menos que se establezca de otra forma, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse por un derivado de esta invención con un solvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o solvente orgánico, tal como, pero no limitado a, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

El término "heteroátomos" como se utiliza en la presente significa un átomo seleccionado de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona.

El término "hidroxi" como se utiliza en la presente significa -OH.

15 El término "carbonilo" como se utiliza en la presente significa un átomo de carbono enlazado a oxígeno con un doble enlace, es decir, C=O.

El término "amino" como se utiliza en la presente significa el grupo -NH₂.

Los compuestos de la invención se emplean para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales, más particularmente infecciones Flavivirales.

20 El flavivirus es un género de la familia Flaviviridae. Este género incluye el virus del Nilo Occidental, virus del dengue, virus de la encefalitis transmitida por garrapata, virus de fiebre amarilla, y varios otros virus los cuales pueden causar encefalitis. Los flavivirus comparten un tamaño común (40-65 nm), simetría (nucleocápside icosaédrica envuelta), ácido nucleico (ARN de una sola hebra, de sentido positivo aproximadamente 10,000-11,000 bases), y la apariencia en el microscopio electrónico. Estos virus se transmiten por el artrópodo infectado (mosquito o garrapata).

25 Los compuestos de la invención son particularmente activos contra la replicación del virus del dengue. Para el virus del dengue, se conocen cuatro serotipos distintos, aunque estrechamente relacionados (DENV-1, -2, -3, y -4). El dengue es endémico en las regiones más tropicales y sub-tropicales alrededor del mundo, predominantemente en áreas urbanas y semi-urbanas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2.5 miles de millones de personas de las cuales 1000 millones de niños se encuentran en riesgo de infección por DENV (OMS, 2002). Un estimado de 50 a 100 millones de casos de fiebre del dengue [FD], medio millón de casos de enfermedad del dengue severa (es decir, fiebre hemorrágica del dengue [FHD] y síndrome de choque por dengue [SCD]), y más de 20,000 muertes ocurren en el mundo cada año. La FHD se ha vuelto una causa principal de hospitalización y muerte entre niños en regiones endémicas. En total, el dengue representa la causa más común de enfermedad arboviral. Debido a los últimos grandes brotes en países situados en Latinoamérica, Asia Suroriental y el Pacífico Occidental (incluyendo Brasil, Puerto Rico, Venezuela, Camboya, Indonesia, Vietnam, Tailandia), los números de casos de dengue han aumentado dramáticamente en los últimos años. No solamente es que incrementa el número de casos de dengue a medida que la enfermedad se propaga a nuevas áreas, sino que los brotes tienden a ser más severos.

30 Para prevenir y/o controlar la enfermedad del dengue, los únicos métodos disponibles en la actualidad son estrategias de erradicación del mosquito para controlar el vector. Aunque se hacen progresos en el desarrollo de vacunas para el dengue, se han encontrado muchas dificultades. Esto incluye la existencia de un fenómeno denominado como mejora dependiente de anticuerpos (ADE). La recuperación de una infección por un serotipo proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo aunque confiere solamente protección parcial o transitoria contra una infección subsecuente por uno de los otros tres serotipos. Después de la infección con otro serotipo, los anticuerpos heterólogos preexistentes forman complejos con el serotipo del virus del dengue de reciente infección aunque no neutraliza el patógeno. En lugar de eso, la entrada de virus en las células se cree que se facilita, resultando en una replicación de virus descontrolada y títulos virales de picos mayores. En ambas infecciones primaria y secundaria, los títulos virales mayores se asocian con enfermedad del dengue más severa. Puesto que los anticuerpos maternos pueden pasar fácilmente a los infantes al amamantar, esto puede ser una de las razones por las que los niños se ven más afectados por la enfermedad del dengue severa que los adultos.

45 En ubicaciones con dos o más serotipos circulando simultáneamente, también denominadas regiones hiperendémicas, el riesgo de la enfermedad del dengue sería significativamente mayor debido a un riesgo incrementado de experimentar una infección secundaria más severa. Además, en una situación de hiperendemicidad, la probabilidad de la aparición de cepas más virulentas se incrementa, lo cual a su vez aumenta la probabilidad de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) o síndrome de choque por dengue.

50 Cuando se utiliza uno o más compuestos de la invención y de las fórmulas como se define en la presente:

- los compuestos pueden administrarse al animal o mamífero (incluyendo un humano) a tratar por cualquier medio bien conocido en la técnica, es decir en forma oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intraarterial, parenteral o por cateterización.

5 - la cantidad terapéuticamente efectiva de la preparación de los compuestos, especialmente para el tratamiento de infecciones virales en humanos y otros mamíferos, de preferencia es una cantidad inhibitoria de replicación de flavivirus de las fórmulas como se define en la presente y corresponde a una cantidad la cual asegura un nivel de plasma de entre 1 µg/ml y 100 mg/ml, opcionalmente de 10 mg/ml.

10 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos en un método para prevenir o tratar infecciones virales en un sujeto o paciente al administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos, especialmente para el tratamiento de infecciones virales en humanos y otros mamíferos, de preferencia es una cantidad inhibitoria de replicación de flavivirus. La dosis adecuada se encuentra usualmente en el margen de 0.001 mg a 60 mg, opcionalmente 0.01 mg a 10 mg, opcionalmente 0.1 mg a 1 mg por día por kg de peso corporal para humanos. Dependiendo del padecimiento patológico a tratar y la condición del paciente, la cantidad efectiva puede dividirse en diversas subunidades por día o puede administrarse en intervalos de más de un día.

15 Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármaco puede elaborarse al analizar la cuantificación de las interacciones entre los fármacos individuales, utilizando el principio del efecto de la mediana descrito por Chou et al. en *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Brevemente, este principio establece que las interacciones (sinergismo, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos pueden cuantificarse utilizando el índice de combinación (en adelante denominado como CI) definido por la siguiente ecuación:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

20 en donde ED_x es la dosis del primer o respectivamente segundo fármaco utilizado solo (1a, 2a), o en combinación con el segundo o respectivamente el primer fármaco (1c, 2c), el cual se necesita para producir un efecto determinado. El primer y segundo fármacos tienen efectos sinérgicos o aditivos o antagónicos dependiendo de $CI < 1$, $CI = 1$, o $CI > 1$, respectivamente.

25 La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de esta invención contra infección viral también puede determinarse fácilmente por medio de una o más pruebas tales como, pero no limitadas a, el método de isoblograma, como se describe previamente por Elion et al. en *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 y por Baba et al. en *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, utilizando CE_{50} para calcular la concentración inhibitoria fraccional (en adelante denominada como FIC). Cuando el índice de FIC mínimo correspondiente al FIC de los compuestos combinados (por ejemplo, $FIC_x + FIC_y$) es igual a 1.0, la combinación se dice que será aditiva; cuando se encuentra entre 1.0 y 0.5, la combinación se define como subsinérgica, y cuando sea menor que 0.5, la combinación se define como sinérgica. Cuando el índice de FIC mínimo se encuentra entre 1.0 y 2.0, la combinación se define como subantagonista y, cuando es mayor que 2.0, la combinación se define como antagonista.

35 Este principio puede aplicarse a una combinación de diferentes fármacos antivirales de la invención o a una combinación de los fármacos antivirales de la invención con otros fármacos que muestran actividad antiviral o que estimulan la respuesta inmune.

La invención por lo tanto se refiere a una composición farmacéutica o preparación combinada que tiene efectos sinérgicos contra una infección viral y que contiene:

40 Ya sea:

A)

(a) una combinación de dos o más de los compuestos de la presente invención, y

(b) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o portadores farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una infección por flavivirus

45 o

B)

(c) uno o más agentes antivirales y/o agentes de estimulación inmune, y

(d) al menos uno de los compuestos de la presente invención, y

(e) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o portadores farmacéuticamente aceptables, para su uso

simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una infección por flavivirus.

Agentes antivirales adecuados para inclusión en las composiciones antivirales sinérgicas o preparaciones combinadas de esta invención incluyen ribavirina.

5 Agentes de estimulación inmune adecuados para inclusión en las composiciones antivirales sinérgicas o preparaciones combinadas de esta invención incluyen interferón.

10 La composición farmacéutica o preparación combinada con la actividad sinérgica contra infección viral de acuerdo con esta invención puede contener los compuestos de la presente invención sobre un margen de contenido amplio dependiendo del uso contemplado y el efecto esperado de la preparación. Generalmente, el contenido del compuesto de la invención para inclusión en las composiciones antivirales sinérgicas de la presente invención de la preparación combinada se encuentra dentro del margen de 0.1 a 99.9% en peso, de preferencia de 1 a 99% en peso, de mayor preferencia de 5 a 95% en peso.

De acuerdo con una modalidad particular de la invención, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de infecciones Flavivirales, de mayor preferencia Infecciones virales por Dengue. La invención por lo tanto se refiere al uso de una composición que comprende:

15 (a) uno o más compuestos de las fórmulas descritas en la presente, y

(b) uno o más inhibidores de la enzima Picornaviral como agentes biológicamente activos en proporciones respectivas de manera que proporcione un efecto sinérgico contra una Infección por flavivirus, particularmente una infección por el virus del Dengue en un mamífero, por ejemplo en la forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de infección viral.

20 De manera más general, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (B), (C), (D-1), (D- 2), (E), (F), y (G) y todas las modalidades de la misma que son útiles como agentes que tienen actividad biológica (particularmente actividad antiviral) o como agentes de diagnóstico. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede restringirse a un uso no médico, un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, o exclusivamente un uso in vitro, o un uso relacionado con células remotas de un animal.

25 De manera más general, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (B), (C), (D-1), (D- 2), (E), (F), (G), (H), (I), (J), y todas las modalidades de la misma que son útiles como agentes que tienen actividad biológica (particularmente actividad antiviral) o como agentes de diagnóstico. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede restringirse a un uso no médico, un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, o exclusivamente un uso in vitro, o un uso relacionado con células remotas de un animal.

30 Aquellos con experiencia en la técnica también reconocerán que los compuestos de la invención pueden existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo de, entre otras cosas, el pH o su ambiente. Mientras que las fórmulas estructurales proporcionadas en la presente representan los compuestos en sólo uno de los diversos estados de protonación posibles, se entenderá que estas estructuras son solamente ilustrativas, y que la invención no se limita a ningún estado de protonación particular - todas y cada una de las las formas protonadas de los compuestos se pretende que caigan dentro del alcance de la invención.

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en la presente significa las formas de sal no tóxica terapéuticamente activas que los compuestos de las fórmulas en la presente son capaces de formar. Por lo tanto, los compuestos de esta invención opcionalmente comprenden sales de los compuestos en la presente, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . Tales sales pueden incluir aquellas derivadas por combinación de cationes apropiados tales como iones de metal alcali y alcalinotérreo o iones aminocuaternarios y de amonio con una porción de anión ácido, típicamente un ácido carboxílico. Los compuestos de la invención pueden soportar múltiples cargas positivas o negativas. La carga neta de los compuestos de la invención puede ser ya sea positiva o negativa. Cualesquier contraiones asociados se dictan típicamente por los métodos de síntesis y/o aislamiento por los cuales los compuestos se obtienen. Contraiones típicos incluyen, pero no se limitan a amonio, sodio, potasio, litio, haluros, acetato, trifluoroacetato, etc., y mezclas de los mismos. Se entenderá que la identidad de cualquier contraión asociado no es una característica crítica de la invención, y que la invención abarca los compuestos en asociación con cualquier tipo de contraión. Además, cuando los compuestos pueden existir en una variedad de diferentes formas, la invención pretende abarcar no solamente formas de los compuestos que se encuentran en asociación con contraiones (por ejemplo, sales secas), sino también formas que no están en asociación con contraiones (por ejemplo, soluciones acuosas u orgánicas). Las sales de metal típicamente se preparan al hacer reaccionar el hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales de metal las cuales se preparan en esta forma son las sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal de metal menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble por la adición del compuesto del metal adecuado. Además, las sales pueden formarse a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Ejemplos de tales ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos de hidrohálgeno, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico,

etansulfónico, bencensulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico y similares. Además, este término también incluye solvatos que los compuestos de las fórmulas en la presente así como también sus sales son capaces de formar, tal como por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares. Finalmente, se entenderá que las composiciones en la presente comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como también zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos originales con uno o más aminoácidos, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes de proteína. El aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Los compuestos de la invención también incluyen sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcali (por ejemplo, sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo de C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo incluyen el anión del compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X típicamente se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo de C_1-C_4). Sin embargo, las sales de ácidos o bases las cuales no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, pueden o no derivarse de un ácido o base fisiológicamente aceptable, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los aniones preferidos para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables son acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsiato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teolato, trietoyoduro, y similares.

Los cationes preferidos para formar sales básicas farmacéuticamente aceptables son benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, y similares; y aquellos formados con cationes metálicos tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y similares.

Como se utiliza en la presente y a menos que se establezca de otra forma, el término "enantiómero" significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (como se determina por métodos estándar en la técnica) de al menos 80% (es decir al menos 90% de un enantiómero y al menos 10% del otro enantiómero), de preferencia al menos 90% y de mayor preferencia al menos 98%.

El término "isómero" como se utiliza en la presente significa todas las formas isoméricas posibles, que incluyen formas tautoméricas y estereoquímicas, de las cuales los compuestos de las fórmulas en la presente pueden poseer, aunque sin incluir isómeros de posición. Típicamente, las estructuras mostradas en la presente ejemplifican sólo una forma tautomérica o de resonancia de los compuestos, aunque las configuraciones alternativas correspondientes se contemplan también. A menos que se establezca de otra forma, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, tales mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros (ya que los compuestos de las fórmulas en la presente pueden tener al menos un centro quiral) de la estructura molecular básica, así como también los compuestos estereoquímicamente puros o compuestos enriquecidos. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener ya sea la configuración R- o S-, y los enlaces múltiples pueden tener ya sea configuraciones cis- o trans-.

Las formas isoméricamente puras de los compuestos se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica. En particular, el término "estereoisoméricamente pura" o "quiralmente pura" se refiere a compuestos que tienen un exceso estereoisomérico de al menos alrededor de 80% (es decir al menos 90% de un isómero y al menos 10% de otro isómero posible), de preferencia al menos 90%, de mayor preferencia al menos 94% y de mayor preferencia al menos 97%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse en una forma similar, teniendo en cuenta al exceso enantiomérico, respectivamente al exceso diastereomérico, de la mezcla en cuestión.

La separación de estereoisómeros se logra por métodos estándares conocidos por aquellos en la técnica. Un enantiómero de un compuesto de la invención puede separarse sustancialmente libre de su enantiómero opuesto por un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos ("Stereochemistry of Carbon Compounds", (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Cromatogr., 113:(3) 283-302). La separación de isómeros en una mezcla puede lograrse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros, y conversión a los

enantiómeros puros, o (3) los enantiómeros pueden separarse directamente bajo condiciones quirales. Bajo el método (1), las sales diastereoméricas pueden formarse mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, *a*-metil-*b*-feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad acídica, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílico o sulfónico quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico pueden resultar en la formación de las sales diastereoméricas. Alternativamente, por el método (2), el sustrato a resolver puede hacerse reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322).

Los compuestos diastereoméricos pueden formarse al hacer reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivación quiral enantioméricamente puros, tal como derivados de mentilo, seguidos por la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el xanteno enantioméricamente enriquecido libre. Un método para determinar la pureza óptica implica elaborar ésteres quirales, tales como un mentil éster o Mosher éster, acetato *a*-metoxi-*a*-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para confirmar la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables puede separarse y aislarse por cromatografía de fase inversa y normal a continuación de métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Bajo el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros asimétricos se separa por cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral. Tales fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular derivados de celulosa o amilosa. Las fases estacionarias quirales basadas en polisacáridos comercialmente disponibles son ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ y OK, y Chiralpak™ AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes apropiados o fases móviles para su uso en combinación con las fases estacionarias quirales del polisacárido son hexano y similares, modificadas con un alcohol tal como etanol, isopropanol y similares. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers for High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", *J. of Chromatogr.* 513:375- 378).

Los términos *cis* y *trans* se utilizan en la presente de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts e incluyen referencia a la posición de los sustituyentes en una porción del anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de la fórmula (1) puede determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica mientras que utilicen los métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Los compuestos de la invención pueden formularse con portadores y excipientes convencionales, los cuales se seleccionaran de acuerdo con la práctica estándar. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden suministrar por otra forma distinta a la administración oral generalmente será isotónica. Las formulaciones opcionalmente contienen excipientes tal como aquellos establecidos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) e incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

Subsecuentemente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente significa cualquier material o sustancia con la cual el ingrediente activo se formula para facilitar su aplicación o diseminación en el lugar a ser tratado, por ejemplo al disolver, dispersar o difundir la composición, y/o para facilitar su almacenaje, transporte o manejo sin deteriorar su efectividad. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas el cual se ha comprimido para formar un líquido, es decir las composiciones de esta invención pueden utilizarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos, aspersiones, aerosoles, suspensiones, ungüentos, cremas, tabletas, pélets o materiales en polvo.

Los portadores farmacéuticamente adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, y no existe restricción particular a su selección dentro de la presente invención. También pueden incluir aditivos tales como agentes de humectación, agentes de dispersión, adherentes, adhesivos, agentes de emulsificación, solventes, revestimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tal como azúcares o cloruro de sodio) y similares, siempre que los mismos sean consecuentes con la práctica farmacéutica, es decir portadores y aditivos que no creen daño permanente a los mamíferos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en cualquier forma conocida, por ejemplo al mezclar homogéneamente, revestir y/o moler los ingredientes activos, en un procedimiento de una etapa o de etapas múltiples, con el material portador seleccionado y, donde sea apropiado, los otros aditivos tales como agentes tensioactivos, también pueden prepararse por micronización, por ejemplo en vista a que se obtengan en la forma de microesferas usualmente teniendo un diámetro de alrededor de 1 a 10 μm , principalmente para la fabricación de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida de los ingredientes activos.

Los agentes tensioactivos adecuados, también conocidos como emulgentes o emulsificadores, que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades de emulsificación, dispersión y/o humectación. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metal alcalino o alcalinotérreo, sales de amonio sin sustituir o sustituidas de ácidos grasos mayores (C_{10} - C_{22}), por ejemplo, las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácido graso natural obtenible de aceite de coco o aceite de sebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos

grasos; derivados de bencimidazol sulfonatado y alquilarilsulfonatos. Sulfonatos o sulfatos grasos se encuentran usualmente en la forma de sales de metal alcalino o alcalinotérreo, sales de amonio sin sustituir o sales amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos a partir de ácidos grasos naturales, sales de metal alcalino o alcalinotérreo de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como laurilsulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados bencimidazol sulfonados adecuados de preferencia contienen de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son sales de sodio, calcio o alcoholamina de ácido dodecylbencenosulfónico o ácido dibutilnaftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con etileno y/u óxido de propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este propósito son fosfolípidos naturales (se originan de células animales o vegetales) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina tal como por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardioliipina, dioctanilfosfatidil-colina, dipalmitoilfosfatidil-colina y sus mezclas.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarilsulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de poliglicol éter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados, y alquilfenoles, tales derivados de preferencia contienen de 3 a 10 grupos éter de glicol y de 8 a 20 átomos de carbono en la porción hidrocarburo (alifática) y de 6 a 18 átomos de carbono en la porción alquilo del alquilfenol. Los tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo, con aductos que contienen de 20 a 250 grupos de éter de etilenglicol y/o de 10 a 100 grupos de éter de propilenglicol. Tales compuestos usualmente contienen de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenado (tales como trioleato de sorbitán polioxi-etilenado), glicerol, sorbitan, sacarosa y pentaeritritol también son tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternarias, particularmente haluros, que tiene 4 radicales de hidrocarburo opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo sales de amonio cuaternario que contiene como N-sustituyente al menos un radical alquilo de C8-C22 (por ejemplo, cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, alquilo inferior sin sustituir o halogenado, bencilo y/o radicales de hidroxialquilo inferior.

Una descripción más detallada de los agentes tensioactivos adecuados para este propósito pueden encontrarse por ejemplo en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) y "Enciclopedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981).

Los compuestos de la invención y sus sales fisiológicamente aceptables (de aquí en adelante denominadas colectivamente como los ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier ruta apropiada a la condición a tratarse, las rutas adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo ocular, bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). La ruta preferida de administración puede variar con por ejemplo la condición del recipiente.

Aunque es posible administrar los ingredientes activos solos, es preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso en humanos, de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se describe en lo anterior, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables por lo tanto y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los portadores óptimamente son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y sin deterioro en el recipiente del mismo. Las formulaciones incluyen aquellos adecuados para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias y puede prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan uniforme e íntimamente en asociación con el ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, se conforma el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o tabletas cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador,

- 5 tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden hacerse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden revestirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la misma. Para infecciones del ojo u otros tejidos externos por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican opcionalmente como un ungüento tópico o crema que contiene los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo ingredientes activos en un margen entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tal como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), de preferencia 0.2 a 15% p/p y de mayor preferencia de 0.5 a 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con cualquiera de una base de ungüento parafínico o uno miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto con mejoras de absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.
- 10
- 15 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsificador (de otro modo conocidos como un emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Opcionalmente, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con un emulsificador lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto aceite como una grasa. Juntos, los emulsificadores con o sin estabilizadores constituyen la así denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la así denominada base de ungüento emulsificante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.
- 20
- La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basan en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se utilizan en las formulaciones de la emulsión farmacéutica es muy baja. Por lo tanto la crema debe ser opcionalmente un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la filtración de tubos u otros contenedores. Los alquilésteres mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP pueden utilizarse, los últimos tres siendo los ésteres preferidos. Estos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden utilizarse lípidos de alto punto de fusión tal como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.
- 25
- 30
- Las formulaciones adecuadas para la administración tópica a los ojos también incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo se encuentra presente opcionalmente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, ventajosamente de 0.5 a 10% particularmente alrededor de 1.5% p/p. las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- 35
- 40 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración nasal en donde el portador es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el margen de 20 a 500 micras (incluyendo tamaños de partículas en un margen entre 20 y 500 micras en incrementos de 5 micras tales como 30 micras, 35 micras, etc.), que se administran en la forma en la cual se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, para la administración como por ejemplo un aspersor nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos.
- 45
- 50 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden estar presentes como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los portadores como se conocen en la técnica para ser apropiados.
- Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, agentes bacteriostáticos y solutos los cuales rinden la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden estar presentes en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y frascos cerrados, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que requieren sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones de inyecciones extemporáneas y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas de las clases previamente descritas.
- 55
- 60

Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se citó anteriormente en la presente, o una fracción apropiada del mismo, de un ingrediente activo.

5 Se debe entender que en la adición de los ingredientes particularmente mencionados en lo anterior, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de la formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las cuales la liberación del ingrediente activo puede controlarse y regularse para permitir la dosificación con menos frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un compuesto de la invención determinado. Las formulaciones de liberación controlada adaptadas para la administración oral en las cuales las unidades discretas comprenden uno o más compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales.

15 Los ingredientes adicionales pueden incluirse para controlar la duración de acción del ingrediente activo en la composición. Las composiciones de liberación controlada pueden lograrse por lo tanto al seleccionar portadores de polímeros apropiados tales como por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de etilenvinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. El índice de liberación de fármaco y duración de la acción también puede controlarse al incorporar el ingrediente activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polimérica tales como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, metacrilato de polimetilo y los otros polímeros antes descritos. Tales métodos incluyen sistemas de suministro de fármacos coloidal como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etc. Dependiendo de la ruta de administración, la preparación farmacéutica puede requerir revestimientos protectores. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea del mismo. Los portadores típicos para este propósito por lo tanto incluyen reguladores acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares y mezclas de los mismos.

25 En vista del hecho de que, cuando se utilizan diversos ingredientes activos en combinación, no llevan a cabo necesariamente su efecto terapéutico conjunto directamente al mismo tiempo en el mamífero a tratar, la composición correspondiente también puede estar en la forma de un equipo médico o empaque que contiene los dos ingredientes por separado aunque en depósitos o compartimentos adyacentes. En el último contexto, cada ingrediente activo puede formularse por lo tanto en una forma adecuada para una ruta de administración diferente de aquella del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral mientras que la otra está en la forma de una ampolla para inyección intravenosa o un aerosol.

30 Otra modalidad de esta invención se refiere a diversos precursores o formas de "profármaco" de los compuestos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención en la forma de una especie química que por sí misma no es biológicamente activa significativamente, pero que cuando se suministra al animal experimentará una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo del animal, *inter alia*, las enzimas presentes en el estómago o el suero sanguíneo, la reacción química tiene el efecto de liberar un compuesto como se define en la presente. El término "profármaco" por lo tanto se refiere a estas especies las cuales se convierten *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo.

35 Los profármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada del formulador, por ejemplo, los ésteres son formas de profármaco comunes no limitantes. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en donde un enlace covalente se escinde por la acción de una enzima presente en el locus objetivo. Por ejemplo, un enlace covalente C-C puede escindirse selectivamente por una o más enzimas en el locus objetivo y, por lo tanto, un profármaco en una forma distinta a un precursor fácilmente hidrolizable, entre otros un éster, una amida, y similares, puede utilizarse. La contraparte del ingrediente farmacéutico activo en el profármaco puede tener diferentes estructuras tal como un amino ácido o estructura de péptido, cadenas alquilo, porciones de azúcar y otros como se conoce en la técnica.

40 Para los propósitos de la presente divulgación el término "profármaco terapéuticamente adecuado" se define en la presente como "un compuesto modificado de manera que se transformará *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea por una transformación biológica simple o múltiple, cuando está en contacto con los tejidos del animal, mamífero o humano al cual el profármaco se ha administrado, y sin toxicidad indebida, irritación, o respuesta alérgica, y lograr el resultado terapéutico pretendido".

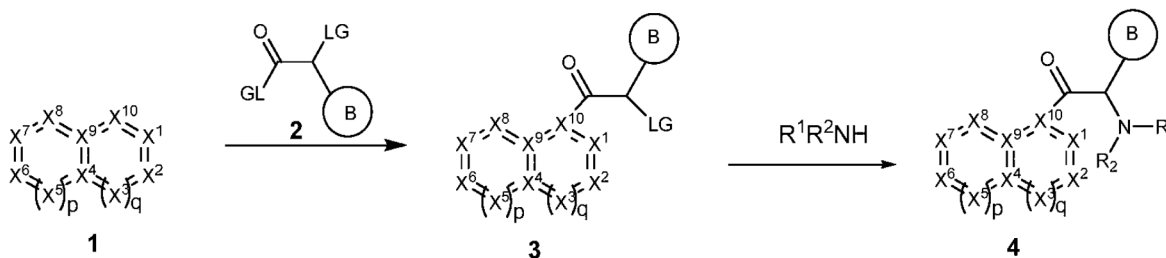
45 Más específicamente el término "profármaco", como se utiliza en la presente, se refiere a un derivado inactivo o significativamente menos activo de un compuesto de la invención, el cual experimenta transformación espontánea o enzimática dentro del cuerpo para liberar la forma farmacológicamente activa del compuesto. Para una revisión completa, se hace referencia a Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468).

Los compuestos de la invención opcionalmente se unen covalentemente a una matriz insoluble y se utilizan para cromatografía de afinidad (separaciones, dependiendo de la naturaleza de los grupos de los compuestos, por ejemplo compuestos con arilo colgante son útiles en las separaciones de afinidad hidrofóbica.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mientras que utiliza una serie de reacciones químicas bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, aunque constituyen el proceso para preparar tales compuestos y otros ejemplificados. Los procesos descritos además sólo se hacen como ejemplos y de ninguna manera significa que limiten el alcance de la presente invención.

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales señalados en los siguientes esquemas.

Esquema 1:

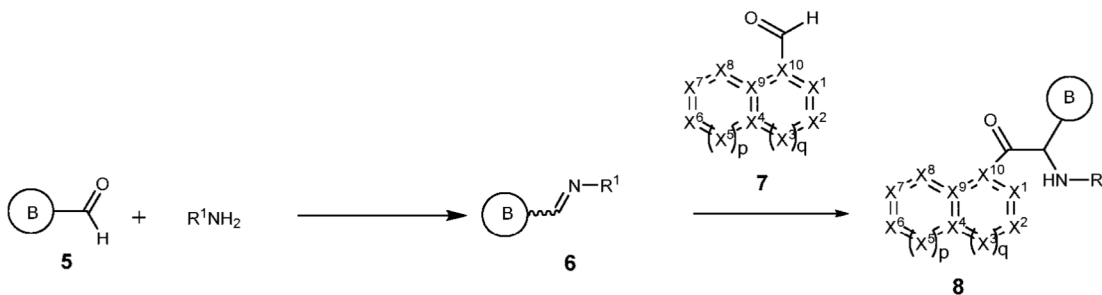


10 Esquema 1: todos los B, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, p, q y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades y fórmulas.

Los derivados de la fórmula 1 general (comercialmente disponibles o sintetizados por procedimientos conocidos por el experto en la técnica) pueden hacerse reaccionar con intermediarios de la fórmula 2 (comercialmente disponibles o sintetizados por procedimientos conocidos por el experto en la técnica) en donde LG se selecciona independientemente de cloro, bromo y yodo (de mayor preferencia cloro) en un solvente aprótico (por ejemplo, tolueno, diclorometano, dicloroetano y similares) a una elevación de temperatura de 0 a 100°C para proporcionar intermediarios de la fórmula 3. En el caso de X¹⁰ = C o CH, un catalizador (por ejemplo, AlCl₃, Et₂AlCl, ZrCl₄ y similares) o una base (por ejemplo, piridina, DBN, DMAP y similares) pueden requerirse. Puede encontrarse más información en las siguientes referencias: Tetrahedron 29, 971-976, 1973; Org. Lett., Vol. 12, No. 24, 2010; J. Org. Chem. 2011, 76, 4753-4758. En el caso de X¹⁰ = N, los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse en compuestos de la fórmula 3 por la reacción con intermediarios de la fórmula 2 seguido de las condiciones de enlace de amida estándares. El grupo saliente (LG) a partir de los intermediarios de la fórmula 3 pueden desplazarse entonces por amines de la fórmula R¹R²NH (comercialmente disponibles o sintetizadas) seguida de procedimientos conocidos por el experto en la técnica o como se establecen en los ejemplos siguientes para proporcionar los compuestos deseados de la fórmula 4.

25 Alternativamente, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento general representado en el siguiente esquema.

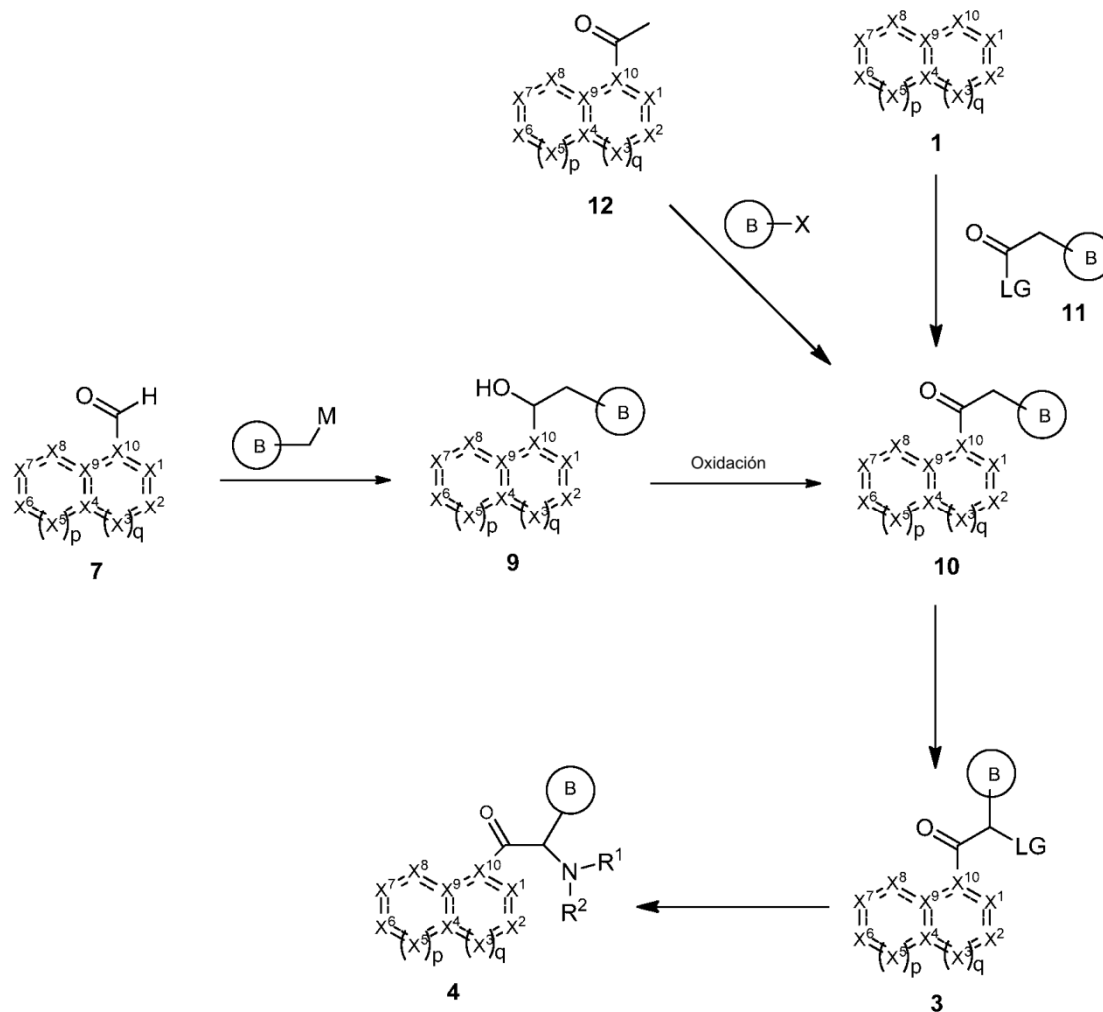
Esquema 2:



30 Esquema 2: todos los B, R¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, p y q son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades y fórmulas.

Los aldehídos de la fórmula 5 general pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula R¹NH₂ para proporcionar iminas de la fórmula 6 general la cual puede reaccionar con los intermediarios de la fórmula 7 (comercialmente disponibles o sintetizados por procedimientos conocidos por el experto en la técnica o como se establece en los ejemplos siguientes), en donde X¹⁰ es un átomo de carbono, en la presencia de un catalizador tal como cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-iazol-3-io para proporcionar los compuestos deseados de la fórmula 8. Puede encontrarse más información detallada en *Chem. Commun.*, 2007, 852-854.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento general señalado en el esquema siguiente.

Esquema 3:

Esquema 3 todos los B, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, p, q y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades y fórmulas.

- 5 Los derivados de la fórmula 1 general, en donde X¹⁰ solamente se selecciona de C o CH (comercialmente disponibles o sintetizados por procedimientos conocidos por el experto en la técnica) pueden hacerse reaccionar con intermediarios de la fórmula 11 (comercialmente disponibles o sintetizados por procedimientos conocidos por el experto en la técnica) en donde LG es un grupo saliente tal como cloro, bromo y yodo, bajo condiciones de Friedel Crafts para proporcionar a los intermediarios de la fórmula 10. Alternativamente, los intermediarios de la fórmula 10 también pueden prepararse por
- 10 condensación de derivados grignard u organolitio con derivados amida (de preferencia derivados amida Weinreb) como se conocen por el experto en la técnica. Estos intermediarios de la fórmula 10 pueden convertirse en intermediarios de la fórmula 3 en donde LG es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo seguidos por las reacciones conocidas por el experto en la técnica o como se establece en los ejemplos siguientes. Los intermediarios de la fórmula 10, en donde B solamente se selecciona de arilo o heteroarilo, pueden prepararse por α -arilación de cetona de la fórmula 12 con halogenoarilo o halogenoheteroarilo en la presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd₂dba₃, Pd(OAc)₂, Pd(dba)₃ y similares), un ligando (por ejemplo, BINAP, Xantfos, PtBu₃ y similares) y una base (por ejemplo, NaOtBu, K₃PO₄ y similares). Puede encontrarse más información en las siguientes referencias: *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 11108-11109 y *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 1473-1478. Alternativamente, los intermediarios de la fórmula 9 también pueden obtenerse a partir de los aldehídos de la fórmula 7, en donde X¹⁰ solamente se selecciona de C o CH, y los reactivos de la fórmula 8 general, en donde M es Li o MgCl o
- 15 MgBr, seguido por una reacción de oxidación conocida por el experto en la técnica. Los compuestos de interés que tienen una fórmula 4 general pueden obtenerse a partir de intermediarios 3 como se describen en el Esquema 1.
- 20

Las abreviaciones utilizadas en la descripción, particularmente en los esquemas y ejemplos, son como sigue:

BOC	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

	DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
5	DMSO	Dimetilsulfóxido
	ee	Exceso enantiomérico
	eq	Equivalente
	h	Hora
	HATU	hexafluorofostato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
10	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	min	Minuto
	NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
	TBDMSCI	<i>tert</i> -Butildimetilclorosilano
	THF	Tetrahidrofurano
15	TLC	Cromatografía de capa fina
	t_r	tiempo de retención

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para los propósitos de ilustrar la presente invención y de ninguna manera deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

- 20 La Parte A representa la preparación de los compuestos (intermediarios y compuestos finales) mientras que la Parte B representa los ejemplos farmacológicos.

Tabla 1: Estructuras de compuestos ejemplares de la invención y otros y sus códigos respectivos.

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050		CPD-060	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

ES 2 753 966 T3

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-180		CPD-170		CPD-180	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

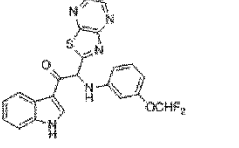
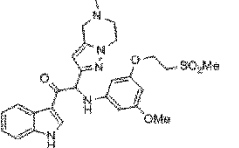
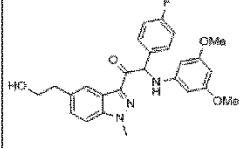
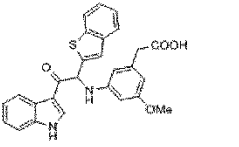
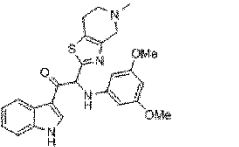
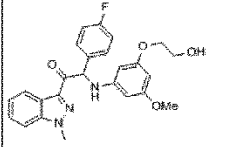
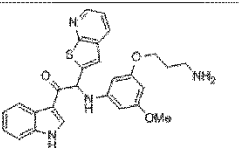
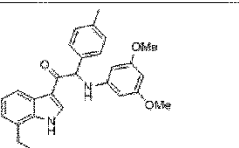
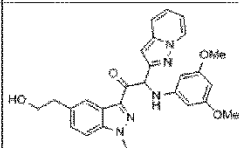
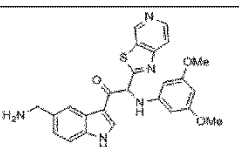
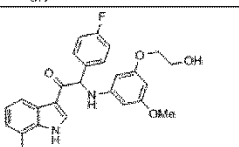
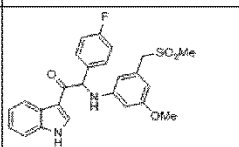
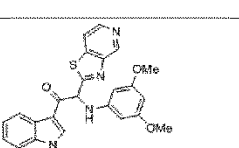
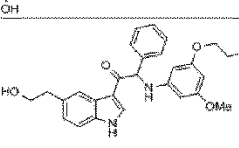
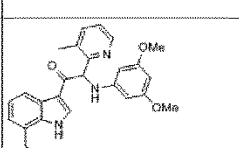
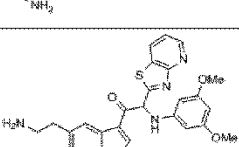
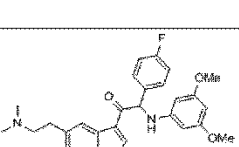
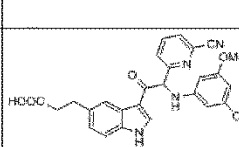
Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	
CPD-280		CPD-290		CPD-300	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	 enantiómero 1 t _r = 9.7 min
CPD-303		CPD-313		CPD-323	 enantiómero 2 t _r = 12.5 min
CPD-304		CPD-314		CPD-324	 enantiómero 1 t _r = 9.3 min
CPD-305		CPD-315		CPD-325	 enantiómero 2 t _r = 12.9 min
CPD-306		CPD-316		CPD-326	 enantiómero 1 t _r = 8.1 min
CPD-307		CPD-317		CPD-327	 enantiómero 2 t _r = 17.9 min
CPD-308		CPD-318		CPD-328	
CPD-309		CPD-319		CPD-329	
CPD-310		CPD-320		CPD-330	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-331		CPD-341		CPD-351	
CPD-332		CPD-342		CPD-352	
CPD-333		CPD-343		CPD-353	
CPD-334		CPD-344		CPD-354	
CPD-335		CPD-345		CPD-355	
CPD-336		CPD-346		CPD-356	
CPD-337		CPD-347		CPD-357	
CPD-338		CPD-348		CPD-358	
CPD-339		CPD-349		CPD-359	
CPD-340		CPD-350		CPD-360	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-361		CPD-370		CPD-379	
CPD-362		CPD-371		CPD-380	
CPD-363		CPD-372		CPD-381	
CPD-364		CPD-373		CPD-382	
CPD-365		CPD-374		CPD-383	
CPD-366		CPD-375		CPD-384	
CPD-367		CPD-376		CPD-385	
CPD-368		CPD-377		CPD-386	
CPD-369		CPD-378		CPD-387	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-388		CPD-397		CPD-406	
CPD-389		CPD-398		CPD-407	
CPD-390		CPD-399		CPD-408	
CPD-391		CPD-400		CPD-409	
CPD-392		CPD-401		CPD-410	
CPD-393		CPD-402		CPD-411	
CPD-394		CPD-403		CPD-412	
CPD-395		CPD-404		CPD-413	
CPD-396		CPD-405		CPD-414	

Código	Estructura	Código	Estructura	Código	Estructura
CPD-415		CPD-421		CPD-427	
CPD-416		CPD-422		CPD-428	
CPD-417		CPD-423		CPD-429	
CPD-418		CPD-424		CPD-430	
CPD-419		CPD-425		CPD-431	
CPD-420		CPD-426		CPD-432	

Parte A

5 Todos los preparativos de las purificaciones de HPLC mencionados en esta parte experimental se han llevado a cabo con el siguiente sistema: un Waters 2489 UV/Visible Detector, un Waters 2545 Binary Gradient Module, un Waters Fraction Collector III y un Waters Dual Flex Injector.

Las separaciones se realizaron con una columna XBridge Prep C18 (19x100 mm; 5 µm) equipado con una columna XBridge C18 guard (19x10 mm; 5 µm) o con una columna SunFire Prep C18 ODB (19x100 mm; 5 µm) equipado con una columna SunFire C18 guard (19x10 mm; 5 µm).

10 Las eluciones se llevaron a cabo con los métodos descritos en las siguientes tablas, y las longitudes de onda de detección se fijaron a 210 y 254 nm.

Método 1

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (mL/min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90

ES 2 753 966 T3

11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

Solvente A: Grado 0.1% de Ácido Fórmico LC-MS en agua milliQ

Solvente B: Grado de acetonitrilo en HPLC.

Método 2

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (mL/min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

Solvente A: Grado 0.1% de Ácido Fórmico LC-MS en agua milliQ

5 Solvente B: Grado de Acetonitrilo de HPLC.

Método 3

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (mL/min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)
0	20	95	5
2.00	20	95	5
8.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.80	20	10	90
12.00	20	95	5
16.00	20	95	5

Solvente A: Grado 0.1% de Ácido Fórmico LC-MS en agua milliQ

Solvente B: Grado de Acetonitrilo HPLC.

Método 4

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (mL/min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

ES 2 753 966 T3

Solvente A: Acetato de Amonio puriss p.a. para HPLC 10mM en agua milliQ, ajustado a pH 10 con Hidróxido de Amonio puriss p.a. para HPLC

Solvente B: Grado de Acetonitrilo de HPLC.

Método 5

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (mL/min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

5 Solvente A: Acetato de Amonio puriss p.a. para HPLC 10mM en agua milliQ, ajustado a pH10 con Hidróxido de Amonio puriss p.a. para HPLC

Solvente B: Grado de Acetonitrilo HPLC.

10 Todas las separaciones de enantiómeros mencionados en esta parte experimental se han llevado a cabo con el siguiente sistema: un Waters 2489 UV/Visible Detector, un Waters 2545 Binary Gradient Module, un Waters Fraction Collector III y un Waters Dual Flex Injector. Las separaciones se realizaron con una columna ChiralPak IC (20x250 mm; 5 µm) equipado con una precolumna ChiralPak IC (10x20 mm; 5 µM). Las eluciones se llevaron a cabo con los métodos isocráticos descritos a continuación, las longitudes de onda de detección se fijaron a 210 y 254 nm.

Método 6:

Eluyente: Acetonitrilo/dietilamina: 100/0.1

15 Velocidad de flujo: 20 mL/min

Método 7:

Eluyente: *n*-heptano/diclorometano/etanol/dietilamina: 50/50/1/0.1

Velocidad de flujo: 20 mL/min

Procedimientos generales utilizados en la síntesis de compuestos de la invención:

20 Procedimiento general A:

25 A una solución de indol y piridina apropiada en tolueno se calentó a 55°C se agregó por goteo cloruro de α -clorofenilacetilo. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron agua y metanol. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado. En caso de no precipitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice o por precipitación para dar el compuesto deseado.

Procedimiento General B:

30 Una mezcla de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona, una amina y trietilamina en DMF se calentó a 100°C durante la noche en un tubo sellado. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y un 5% de solución de ácido clorhídrico. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice seguido por recristalización.

Procedimiento General C:

35 Una mezcla de una α -halogenocetona, una amina y una base (DIPEA o trietilamina) en un solvente (por ejemplo, DMF, etanol, acetonitrilo, dioxano o THF) se irradió en un horno de microondas de 100°C a 200°C (más en particular de 120 a 200°C) durante de 5 a 180 minutos (más en particular durante de 15 a 120 minutos). La mezcla de reacción se concentró

bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

Procedimiento General D:

5 Una mezcla de una α -halogenocetona, una amina y PS-DIPEA en acetonitrilo se irradió en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice. La purificación adicional por HPLC preparativa se realizó para dar el producto.

Procedimiento General E:

10 Una mezcla de una α -halogenocetona y una anilina en acetonitrilo se irradió en un horno de microondas a de 100 a 200°C (más en particular a de 130 a 150°C) durante de 5 a 120 minutos (más en particular durante de 15 a 30 minutos). La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico 1N. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

Procedimiento General F:

15 A una solución de un indol, azaindol apropiado o heterociclos alternativos (1.0 eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1 eq. a 2 eq., más en particular 1.2 eq) en acetonitrilo se agregó DMAP (0.1 to 0.5 eq. más en particular 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto BOC-prottegido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General G:

A una mezcla de un aldehído (1.0 eq) y sulfato de magnesio (1.3 eq) en etanol se agregó una amina (1.0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente la imina la cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 Procedimiento General H:

A una mezcla de un aldehído (1.0 eq) y sulfato de magnesio (1.3 eq) en etanol se agregó una amina (1.0 eq). La mezcla se calentó durante la noche a 80°C y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente la imina, la cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Procedimiento General I:

30 Una mezcla de un aldehído (1.0 eq) y una amina (1.0 eq) se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 6 horas. El material crudo se secó al vacío sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente la imina, la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General J:

35 Una mezcla de un aldehído (1.0 eq), sulfato de magnesio (100 mg) y una amina (1.0 eq) en etanol se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. La formación de la imina fue cuantitativa y el filtrado que contenía la imina se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento General K:

40 A una solución de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io en etanol se agregó trietilamina y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 minutos. A la solución amarilla resultante se agregaron un aldehído y una solución de una imina en etanol. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 50 - 70°C durante 18 -170 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se irradió en un horno de microondas a 160°C durante 4 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice o precipitación.

Procedimiento General L:

45 A una solución de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io en etanol se agregó trietilamina y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 minutos. A la solución amarilla resultante se agregaron un aldehído y una solución de una imina en etanol. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 50 - 70°C durante 18 - 120 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice o precipitación.

Procedimiento General M:

50 A una solución de un indol apropiado en DMF se agregaron un haluro de alquilo y carbonato de potasio. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 20 horas. Se agregó agua. El precipitado resultante se filtró, se secó y se recristalizó para dar el compuesto deseado. En caso de no precipitación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea.

5 Procedimiento General N:

A una solución de un alcohol (1.0 eq) en THF (por ejemplo, 3.5 mL/mmol) se agregaron DBU (de 1 eq. a 2 eq., más en particular 1.0 eq) y TBDMSCl (de 1 eq. a 2 eq., más en particular 2.0 eq). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

10 Procedimiento General O:

A una solución de un indol en diclorometano enfriado hasta 0°C se agregó por goteo una solución de cloruro de dietilaluminio 1M en hexano. Después de 30 minutos a 0°C, se agregó una solución de un cloruro de acilo en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante de 2 a 3 horas y se vertió en una mezcla de solución de hielo/regulador (pH 7). Alternativamente, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio o una solución de sal Rochelle 1M a la mezcla de reacción. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice o por precipitación.

15 Procedimiento General P:

A una solución de una α -metilcetona en THF enfriada hasta 0°C se agregó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio en THF. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante de 2 a 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice o por precipitación.

20 Procedimiento General Q:

A una solución de un alcohol en diclorometano se agregaron DMAP y anhídrido acético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante de 15 a 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

25 Procedimiento General R:

A una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano anhídrido enfriado hasta 0°C se agregó DMF. Después de 30 minutos a 0°C, se agregó un indol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en THF y a 20% de solución de acetato de amonio. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

30 Procedimiento General S:

A una solución de un éster en una mezcla de THF y metanol se agregó carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 20 - 45°C durante de 3 a 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE 2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A de indol (1.000 g; 8.536 mmol), piridina (0.690 mL; 8.531 mmoles) y cloruro α -clorofenilacetilo (1.610 g; 8.565 mmoles) en tolueno (22 mL). Purificación por precipitación proporcionó 1.294 g (56%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 270, 272 (M+H); 292, 294 (M+Na). ESI/APCI(-): 268, 270 (M-H).

Etapa 2: Se preparó 2-((3,4-Dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general B a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.125 g; 0.463 mmoles), 4-aminoveratrol (0.142 g; 0.927 mmoles) y trietilamina (0.200 mL; 1.443 mmoles) en DMF (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por recristalización de etanol proporcionó 0.014g (8%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.87 (1*H*, s a); 8.15 (1*H*, m); 7.61-7.64 (2*H*, m); 7.45 (1*H*, d); 7.13-7.30 (4*H*, m); 6.60-6.65 (2*H*, m); 6.24 (1*H*, m); 5.97-6.07 (2*H*, m); 3.65 (3*H*, s); 3.57 (3*H*, s).

EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general B a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.054 g; 0.200 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.068 g; 0.444 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en DMF (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por recristalización de etanol proporcionó 0.005g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.12 (1H, s a); 8.88 (1H, s); 8.16 (1H, m); 7.61-7.64 (2H, m); 7.45 (1H, m); 7.14- 7.31 (5H, m); 6.35 (1H, m); 6.03-6.08 (3H, m); 5.70 (1H, s); 3.61 (6H, s).

EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DE 2-((3-etoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3-Etoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g; 0.185 mmoles), 3-etoxianilina (0.100 mL; 0.751 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en DMF (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.010g (15%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.56 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 8.01 (1H, d); 7.53-7.55 (2H, m); 7.40 (1H, m); 7.20-7.32 (5H, m); 7.01 (1H, m); 6.29 (1H, d); 6.20-6.24 (2H, m); 5.72 (1H, m); 5.52 (1H, m); 3.94 (2H, c); 1.35 (3H, t).

EJEMPLO 4: PREPARACIÓN DE 2-((4-cloro-3-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((4-Cloro-3-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.104 g; 0.386 mmoles), 3-metoxi-4-cloroanilina (0.105 g; 0.666 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en DMF (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.027g (18%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H); 413, 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.65 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 7.95-8.11 (2H, m); 7.50-7.53 (2H, m); 7.24-7.53 (5H, m); 7.05 (1H, d); 6.18-6.28 (2H, m); 5.70 (1H, s); 3.79 (3H, s).

EJEMPLO 5: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g; 0.185 mmoles), 3-(trifluorometoxi)anilina (0.100 mL; 0.751 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en DMF (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.009 g (12%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.56 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 8.01 (1H, d); 7.53-7.55 (2H, m); 7.40 (1H, m); 7.20-7.32 (5H, m); 7.01 (1H, m); 6.29 (1H, d); 6.20-6.24 (2H, m); 5.72 (1H, m); 5.52 (1H, m); 3.94 (2H, c); 1.35 (3H, t).

EJEMPLO 6: PREPARACIÓN DE 2-((3-clorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3-Clorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.105 g; 0.389 mmoles), 3-cloroanilina (0.200 mL; 1.890 mmol) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmol) en DMF (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguido por recristalización de metanol proporcionó 0.005 g (4%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 361, 363 (M+H); 383, 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 359, 361 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.02 (1H, d); 7.51-7.53 (2H, m); 7.21-7.38 (6H, m); 7.02 (1H, m); 6.54-6.65 (3H, m); 5.70 (1H, s).

EJEMPLO 7: PREPARACIÓN DE 2-((3,4-difluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3,4-Difluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.105 g; 0.389 mmoles), 3,4-difluoroanilina (0.200 mL; 2.017 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en DMF (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge, método 1) proporcionó 0.025 g (18%) del compuesto deseado como un sólido amorfo. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.00 (1H, d); 7.49-7.52 (2H, m); 7.23-7.41 (6H, m); 6.71 (1H, m); 6.32-6.46 (2H, m); 5.30-5.64 (2H, m).

EJEMPLO 8: PREPARACIÓN DE 2-((3-fluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3-Fluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.103 g; 0.382 mmoles), 3-fluoroanilina (0.200 mL; 2.081 mmol) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.030 g (23%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 345 (M+H); 367 (M+Na). ESI/APCI(-): 343 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.01 (1H, d); 7.51-7.54 (2H, m); 7.22-7.41 (6H, m); 7.04 (1H, m); 6.46

(1H, d); 6.31-6.37 (2H, m); 5.69 (1H, s); 5.30 (1H, s).

EJEMPLO 9: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)etanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.104 g; 0.386 mmoles), 3-(trifluorometil)anilina (0.100 mL; 0.801 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.028 g (18%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 395 (M+H). ESI/APCI(-): 393 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 8.01 (1H, d); 7.51-7.54 (2H, m); 7.17-7.41 (7H, m); 6.80-6.90 (3H, m); 5.83 (1H, s a); 5.73 (1H, s).

10 EJEMPLO 10: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Se ha preparado 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo a 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como el método A y el método B.

Método A: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.103 g; 0.382 mmoles), 3-metoxianilina (0.100 mL; 0.894 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.050 g (37%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.67 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 7.98 (1H, d); 7.50-7.53 (2H, m); 7.20-7.39 (6H, m); 7.01 (1H, m); 6.23-6.25 (2H, m); 5.70 (1H, s); 5.52 (1H, s a); 3.72 (3H, s).

20 Método B:

Etapa 1: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general O a partir de una solución de 1*H*-indol (2.500 g; 21.34 mmoles) en diclorometano (80 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1M en hexano (32.00mL; 32.00 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (4.300 mL; 32.27 mmoles) en diclorometano (80 mL). Purificación por precipitación del acetato de etilo proporcionó 3.240 g (65%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 236 (M+H). ESI/APCI(-): 234 (M-H).

Etapa 2: Se preparó 2-Bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (3.240 g; 13.77 mmoles) en THF (140 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (5.700 g; 15.16 mmoles) en THF (70 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Purificación por precipitación del acetato de etilo dada en 3.690 g (85%) del producto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 314, 316 (M+H); 336, 338 (M+Na). ESI/APCI(-): 312, 314 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.21 (1H, s a); 8.67 (1H, s); 8.20 (1H, m); 7.68 (1H, d); 7.0-7.4 (7H, m); 6.84 (1H, s).

Etapa 3: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.032 g; 0.102 mmoles) y *m*-anisidina (0.063 mL; 0.563 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano proporcionó 0.030 g (83%) del producto deseado como un polvo blanco.

EJEMPLO 11: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-difluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3,5-Difluorofenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.103 g; 0.382 mmoles), 3,5-difluoroanilina (0.117 g; 0.906 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.008 g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.63 (1H, s a); 8.38 (1H, m); 7.99 (1H, d); 7.51-7.54 (2H, m); 7.23-7.41(7H, m); 6.08-6.18 (2H, m); 5.88 (1H, s a); 5.65 (1H, m).

45 EJEMPLO 12: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 2-metilindol (0.098 g; 0.747 mmoles) y piridina (0.070 mL; 0.865 mmoles) en tolueno (2 mL) calentada a 55°C se agregó por goteo cloruro α-clorofenilacetilo (0.120 mL; 0.762 mmoles). Un aceite amarronado se separó después de la adición. La mezcla se calentó durante 4 horas a 55°C y luego se agregó agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano para proporcionar 0.068 g (32%) a partir de 2-cloro-1-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como una espuma beige. ESI/APCI(+): 284 (M+H); 306 (M+Na). ESI/APCI(-): 282 (M-H).

Etapa 2: Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento

5 general C a partir de 2-cloro-1-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.068 g; 0.240 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.173 g; 1.129 mmoles) y DIPEA (0.250 mL; 1.435 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.029 g (30%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.40 (1H, s a); 8.10 (1H, d); 7.46-7.47 (2H, m); 7.20-7.32 (6H, m); 6.04 (1H, d); 5.85-5.89 (3H, m); 5.43 (1H, s a); 3.73 (6H, s); 2.68 (3H, s).

EJEMPLO 13: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-feniletanona

10 Etapa 1: A una solución de 6-cloroindol (0.103 g; 0.679 mmoles) y piridina (0.060 mL; 0.742 mmoles) en tolueno (2 mL) calentada a 55°C se agregó por goteo cloruro α-clorofenilacetilo (0.100 mL; 0.635 mmoles). Un aceite amarillado se separó después de la adición. La mezcla se agitó durante 18 horas a 55°C y luego se agregó agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano para proporcionar 0.073 g (35%) de 2-cloro-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 304, 306 (M+H); 326, 328 (M+Na). ESI/APCI(-): 302, 304 (M-H).

15 Etapa 2: Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.073 g; 0.240 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.100 g; 0.653 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.010 g (10%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 421, 423 (M+H). ESI/APCI(-): 419, 421 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.63 (1H, s a); 8.30 (1H, d); 7.95 (1H, d); 7.48- 7.51 (2H, m); 7.21-7.37 (6H, m); 5.84-5.87 (3H, m); 5.66 (1H, s); 5.49 (1H, s a); 3.70 (6H, s).

EJEMPLO 14: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-feniletanona

25 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.109 g; 0.404 mmoles), 3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (0.108 g; 0.565 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.024 g (14%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 425 (M+H); 447 (M+Na). ESI/APCI(-): 423 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.63 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 7.99 (1H, d); 7.50-7.52 (2H, m); 7.21-7.38 (6H, m); 6.54 (1H, s); 6.42 (1H, s); 6.33 (1H, s); 5.84 (1H, s a); 5.70 (1H, m); 3.74 (3H, s).

EJEMPLO 15: PREPARACIÓN DE 2-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 Se preparó 2-((3-Fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.105 g; 0.389 mmoles), 3-metoxi-5-fluoroanilina (0.100 mL; 0.849 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en etanol (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 180°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.047 g (32%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 375 (M+H); 397 (M+Na). ESI/APCI(-): 373 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.61 (1H, s a); 8.41 (1H, m); 8.00 (1H, d); 7.50-7.52 (2H, m); 7.25-7.33 (6H, m); 5.95-6.02 (3H, m); 5.68 (2H, m); 3.70 (3H, s).

EJEMPLO 16: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(piridin-3-ilamino)etanona

45 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(piridin-3-ilamino)etanona de acuerdo al procedimiento general D a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.107 g; 0.397 mmoles), 3-aminopiridina (0.099 g; 1.052 mmoles) y PS-DIPEA (soporte sólido 3.56 mmoles/g; 0.300 g; 1.068 mmol) en acetonitrilo (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 20%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.004 g (3%) del compuesto deseado como un sólido amorfo beige. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.70 (1H, s a); 8.37 (1H, m); 8.11 (1H, d); 7.99 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.48-7.51 (2H, m); 7.35 (1H, m); 7.19-7.29 (5H, m); 6.93-6.99 (2H, m); 5.67-5.72 (2H, m).

EJEMPLO 17: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(piridin-4-ilamino)etanona

50 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(piridin-4-ilamino)etanona de acuerdo al procedimiento general D a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.103 g; 0.382 mmoles), 4-aminopiridina (0.098 g; 1.041 mmoles) y PS-DIPEA (soporte sólido 3.56 mmoles/g; 0.295 g; 1.050 mmoles) en acetonitrilo (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 20%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.022 g (18%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.32 (1H, m); 8.22 (1H, m); 8.05 (1H, d); 7.3-7.55 (11H, m); 6.80 (1H, d).

EJEMPLO 18: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)(metil)amino)-2-feniletanona

5 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)(metil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general D a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.101 g; 0.374 mmoles), *N*-metil-3-metoxianilina (0.100 mL; 0.752 mmol) y PS-DIPEA (soporte sólido 3.56 mmoles/g; 0.292 g; 1.040 mmoles) en acetonitrilo (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.011 g (8%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.41 (1H, m); 7.73 (1H, s); 7.13-7.41 (7H, m); 6.26-6.50 (4H, m); 3.77 (3H, s); 2.93 (3H, s).

EJEMPLO 19: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

10 Etapa 1: se preparó 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F de 1*H*-indol-3-carbaldehído (3.770 g; 25.97 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.800 g; 31.16 mmoles) y DMAP (0.317 g; 2.595 mmoles) en acetonitrilo (70 mL) para dar 6.100 g (96%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.09 (1H, s); 8.66 (1H, s); 8.15 (2H, dd); 7.32-7.53 (2H, m); 1.68 (9H, s).

15 Etapa 2: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G a partir de 3-piridinilcarboxaldehído (0.179 mL; 1.867 mmoles), sulfato de magnesio (0.300 g; 2.492 mmoles) y 3-metoxianilina (0.230 g; 1.867 mmoles) en etanol (1 mL).

20 Etapa 3: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiliazol-3-io (0.101 g; 0.373 mmoles) y trietilamina (0.052 mL; 0.373 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.549 g; 2.239 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (1.867 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación de acetonitrilo proporcionó 0.050 g (8%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 20: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-4-il)etanona

25 Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(piridin-4-ilmetil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G a partir de 4-piridinilcarboxaldehído (0.179 mL; 1.867 mmoles), sulfato de magnesio (0.300 g; 2.492 mmoles) y 3-metoxianilina (0.230 g; 1.867 mmoles) en etanol (1 mL).

30 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-4-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiliazol-1-io (0.101 g; 0.373 mmoles) y trietilamina (0.052 mL; 0.373 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.549 g; 2.239 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-4-ilmetil)anilina (1.867 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.074 g (11%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 21: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(4-(metilsulfonyl)bencilid)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G a partir de 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (0.748 g; 4.061 mmoles), sulfato de magnesio (0.600 g; 4.985 mmoles) y 3-metoxianilina (0.500 g; 4.060 mmoles) en etanol (5 mL). ESI/APCI(+): 290 (M+H).

40 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiliazol-3-io (0.056 g; 0.207 mmoles) y trietilamina (0.029 mL; 0.207 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.305 g; 1.244 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(4-(metilsulfonyl)bencilid)anilina (1.037 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.048 g (10%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

EJEMPLO 22: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metilsoxazol-3-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó *N*-Bencilid-5-metilsoxazol-3-amina de acuerdo al procedimiento general G de benzaldehído (0.193 mL; 2.039 mmoles), sulfato de magnesio (0.300 g; 2.492 mmoles) y 3-amino-5-metilsoxazol (0.200 g; 2.039 mmoles) en etanol (2 mL).

50 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metilsoxazol-3-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiliazol-3-io (0.056 g; 0.207 mmoles) y trietilamina (0.029 mL; 0.207 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.308 g; 1.257 mmoles) y una solución de *N*-bencilid-5-metilsoxazol-3-amina (1.047 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguida

por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge, método 2) proporcionó 0.060 g (16%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 332 (M+H). ESI/APCI(-): 330 (M-H).

EJEMPLO 23: PREPARACIÓN DE 2-(furan-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

5 Etapa 1: Se preparó *N*-(Furan-2-ilmetileno)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G a partir de 2-furaldehído (0.390 g; 4.059 mmoles), sulfato de magnesio (0.733 g; 6.090 mmoles) y 3-metoxianilina (0.500 g; 4.060 mmoles) en etanol (5 mL). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.45 (1H, s); 7.95 (1H, s); 7.24-7.41 (1H, m); 7.16 (1H, d); 6.77-6.87 (3H, m); 6.72 (1H, dd); 3.79 (3H, s).

10 Etapa 2: Se preparó 2-(Furan-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.046 g; 0.170 mmoles) y trietilamina (0.024 mL; 0.170 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.250 g; 1.019 mmoles) y una solución de *N*-(furan-2-ilmetileno)-3-metoxianilina (0.849 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.058 g (19%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

15 EJEMPLO 24: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(tiofen-2-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(tiofen-2-ilmetileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G a partir de 2-tiofenecarboxaldehído (0.455 g; 4.057 mmoles), sulfato de magnesio (0.733 g; 6.090 mmoles) y 3-metoxianilina (0.500 g; 4.060 mmoles) en etanol (5 mL).

20 Etapa 2: 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(tiofen-2-il)etanona se preparó de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.046 g; 0.170 mmoles) y trietilamina (0.024 mL; 0.170 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.250 g; 1.019 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(tiofen-2-ilmetileno)anilina (0.185 g; 0.849 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.058 g (7%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

EJEMPLO 25: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona

Etapa 1: Se preparó de 3-Metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (0.151 g; 1.359 mmoles) y 3-metoxianilina (0.152 mL; 1.353 mmoles). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.69 (1H, s); 7.35 (1H, t); 6.85-6.97 (3H, m); 6.69 (1H, s); 3.81 (3H, s); 2.50 (3H, s).

30 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.180 g; 0.667 mmoles) y trietilamina (0.095 mL; 0.676 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.400 g; 1.631 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metileno)anilina (1.353 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 h. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.142 g (29%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

EJEMPLO 26: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etanona

40 Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (0.098 g; 0.890 mmoles) y 3-metoxianilina (0.100 mL; 0.890 mmoles).

45 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-1-metiltiazol-3-io (0.120 g; 0.445 mmoles) y trietilamina (0.065 mL; 0.462 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.265 g; 1.080 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metileno)anilina (0.890 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.065 g (22%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

EJEMPLO 27: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(tiofen-3-il)etanona

50 Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(tiofen-3-ilmetileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de tiofen-3-carbaldehído (0.120 mL; 1.370 mmoles) y 3-metoxianilina (0.152 mL; 1.353 mmoles).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(tiofen-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.180 g; 0.667 mmoles) y trietilamina (0.095 mL; 0.676 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.400 g; 1.631 mmoles) y 3-metoxi-*N*-(tiofen-3-ilmetileno)anilina (1.353 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por

cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.076 g (15%) del compuesto deseado como un polvo amarillo pálido. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

EJEMPLO 28: PREPARACIÓN DE 2-(1*H*-imidazol-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

5 Etapa 1: Se preparó *N*-((1*H*-imidazol-2-il)metileno)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1*H*-imidazol-2-carbaldehído (0.086 g; 0.895 mmoles) y 3-metoxianilina (0.100 mL; 0.890 mmoles).

10 Etapa 2: Se preparó 2-(1*H*-imidazol-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-ilo (0.120 g; 0.445 mmoles) y trietilamina (0.065 mL; 0.462 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.265 g; 1.080 mmoles) y *N*-((1*H*-imidazol-2-il)metileno)-3-metoxianilina (0.890 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por precipitación de metanol proporcionó 0.046 g (15%) del compuesto deseado como un sólido marrón pálido. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

EJEMPLO 29: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirimidin-5-il)etanona

15 Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(pirimidin-5-ilmetileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de pirimidin-5-carboxaldehído (0.115 g; 1.064 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.068 mmoles).

20 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirimidin-5-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-ilo (0.144 g; 0.534 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.712 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.295 g; 1.203 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirimidin-5-ilmetileno)anilina (1.064 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.065 g (17%) del compuesto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

EJEMPLO 30: PREPARACIÓN DE 2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

25 Etapa 1: Se preparó *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetileno)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.156 g; 1.067 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.068 mmoles).

30 Etapa 2: Se preparó 2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-ilo (0.144 g; 0.534 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.712 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.295 g; 1.203 mmoles) y una solución de *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetileno)-3-metoxianilina (1.067 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.111 g (28%) del compuesto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 31: PREPARACIÓN DE 2-((2-hidroxipiridin-4-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 Una mezcla de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.104 g; 0.386 mmoles), 2-metoxipiridin-4-amina (0.100 g; 0.806 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 20%) en diclorometano. La purificación adicional por recristalización de diclorometano proporcionó 0.017 g (13%) de 2-((2-hidroxipiridin-4-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 344 (M+H); 366 (M+Na). ESI/APCI(-): 342 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.99 (1H, s); 8.27 (1H, s); 8.18 (1H, m); 7.2-7.5 (7H, m); 6.89 (1H, d); 6.09 (2H, s); 5.64 (1H, d); 5.29 (1H, s).

EJEMPLO 32: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)etanona

45 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.108 g; 0.400 mmoles), piridin-2-ilmetanamina (0.100 mL; 0.970 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.003 g (2%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 342 (M+H). ESI/APCI(-): 340 (M-H). ¹H RMN (MeOD) δ 8.46 (1H, m); 8.37 (1H, m); 7.91 (1H, s); 7.69 (1H, m); 7.20-7.46 (10H, m); 5.16 (1H, s); 3.90 (2H, m).

50 EJEMPLO 33: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((tiofen-2-ilmetil)amino)etanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-((tiofen-2-ilmetil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.111 g; 0.412 mmoles), tiofen-2-ilmetanamina (0.100 mL; 0.972 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 20%) en

diclorometano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.021 g (15%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 347 (M+H); 369 (M+Na). ESI/APCI(-): 345 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.01 (1H, s a); 8.50 (1H, s); 8.18 (1H, m); 7.14-7.58 (9H, m); 6.38 (1H, s); 6.24 (1H, s); 5.25 (1H, s); 3.67 (2H, s).

EJEMPLO 34: PREPARACIÓN DE 2-((furan-2-ilmetil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 5 Se preparó 2-((Furan-2-ilmetil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.103 g; 0.382 mmoles), furan-2-ilmetanamina (0.100 mL; 0.382 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 20%) en diclorometano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.040 g (32%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 331 (M+H); 353 (M+Na). ESI/APCI(-): 329 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.01 (1H, s a); 8.49 (1H, s); 8.20 (1H, m); 7.16-7.53 (9H, m); 6.89-6.93 (2H, m); 5.27 (1H, s); 3.80 (2H, s).

EJEMPLO 35: PREPARACIÓN DE 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzonitrilo

- 15 Se preparó 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.371 mmoles), 3-aminobenzonitrilo (0.098 g; 0.830 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 40%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.007 g (5%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 352 (M+H). ESI/APCI(-): 350 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.01 (1H, s); 7.51 (2H, d); 7.17-7.41 (7H, m); 6.84-6.91 (3H, m); 5.70 (1H, s).

20 EJEMPLO 36: PREPARACIÓN DE 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa 1: Se preparó 4-(((3-Metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 4-formil-benzonitrilo (0.135 g; 1.030 mmoles) y 3-metoxianilina (0.116 mL; 1.030 mmoles).

- 25 Etapa 2: Se preparó 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazolio (0.144 g; 0.534 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.252 g; 1.028 mmoles) y una solución de 4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo (1.030 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 60%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.203 g (52%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

30 EJEMPLO 37: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(quinoxalin-6-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(quinoxalin-6-ilmetil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de quinoxalin-6-carbaldehído (0.100 g; 0.632 mmoles) y 3-metoxianilina (0.071 mL; 0.632 mmoles).

- 35 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(quinoxalin-6-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.135 g; 0.491 mmoles) y trietilamina (0.055 mL; 0.397 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.155 g; 0.630 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(quinoxalin-6-ilmetil)anilina (0.632 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 70°C durante 18 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de metanol proporcionó 0.069 g (27%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 409 (M+H). ESI/APCI(-): 408 (M-H).

40 EJEMPLO 38: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 45 Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.109 g; 0.404 mmoles), 2-metoxianilina (0.100 mL; 0.893 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.013 g (9%) del compuesto deseado como cristales blancos. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.55 (1H, s a); 8.42 (1H, m); 8.05 (1H, s); 7.54 (2H, d); 7.20-7.38 (6H, m); 6.57-6.78 (4H, m); 5.72 (1H, s); 3.88 (3H, s).

EJEMPLO 39: PREPARACIÓN DE 2-((2,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 50 Se preparó 2-((2,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.110 g; 0.408 mmoles), 2,5-dimetoxianilina (0.102 g; 0.666 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.009 g (6%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.62 (1H, s a); 8.41 (1H, m);

7.98 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.19-7.37 (5H, m); 6.66 (1H, d); 6.10- 6.18 (2H, m); 5.67 (1H, s); 5.30 (1H, s); 3.84 (3H, s); 3.66 (3H, s).

EJEMPLO 40: PREPARACIÓN DE 2-((2,3-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

5 Se preparó 2-((2,3-Dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.044 g; 0.163 mmoles), 2,3-dimetoxianilina (0.050 mL; 0.326 mmoles) y DIPEA (0.100 mL; 0.574 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.008 g (13%) del compuesto deseado como cristales blancos. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.54 (1H, s a); 8.42 (1H, m); 10 8.03 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.20-7.38 (6H, m); 6.81 (1H, m); 6.29 (2H, m); 5.75 (1H, s); 3.89 (3H, s); 3.82 (3H, s).

EJEMPLO 41: PREPARACIÓN DE 3-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa 1: Se preparó 3-(((3-Metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 3-formilbenzonitrilo (0.135 g; 1.030 mmoles) y 3-metoxianilina (0.116 mL; 1.032 mmoles).

15 Etapa 2: Se preparó 3-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.144 g; 0.534 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.712 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.252 g; 1.028 mmoles) y una solución de 3-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo (1.030 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.077 g (20%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H). 20

EJEMPLO 42: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (0.110 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 0.999 mmoles).

25 Etapa 2: Se preparó 3-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.712 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Después, la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida, la purificación por precipitación de diclorometano proporcionó 0.219 g (61%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H). 30

EJEMPLO 43: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-carbaldehído (0.100 g; 0.684 mmoles) y 3-metoxianilina (0.077 mL; 0.685 mmoles). ESI/APCI (+): 252 (M+H). 35

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.095 g; 0.352 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.168 g; 0.684 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetil)anilina (0.684 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 50°C durante 3 días. Después a la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregó metanol. El precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.095 g (35%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H). 40

45 EJEMPLO 44: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-feniletanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.371 mmoles), clorhidrato de 3-(metilsulfonil)anilina (0.112 g; 0.539 mmoles) y DIPEA (0.300 mL; 1.722 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.017 g (11%) del compuesto deseado como cristales amorfos. ESI/APCI(+): 405 (M+H); 427 (M+Na); ESI/APCI(-): 403 (M-H). 50

EJEMPLO 45: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-2-metoxipiridin-4-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I de benzaldehído (2.027 mL; 20.01 mmoles) y 2-metoxipiridin-4-amina (2.483 g; 20.01 mmoles).

5 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.125 g; 0.463 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.197 g; 0.803 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.803 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 65 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.015 g (5%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.39 (1H, s a); 8.42 (1H, d); 7.87 (2H, s); 7.48 (2H, d); 7.20-7.35 (4H, m); 6.40 (1H, d); 6.20 (1H, m); 6.01 (1H, s); 5.87 (1H, d); 5.29 (1H, s); 3.76 (3H, s).

EJEMPLO 46: PREPARACIÓN DE 2-((3-etilfenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

10 Se preparó 2-((3-Etilfenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.106 g; 0.393 mmoles), 3-etilanilina (0.100 mL; 0.805 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 40%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.028 g (20%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 355 (M+H); 377 (M+Na). ESI/APCI(-): 353 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.55 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.02 (1H, s); 7.54 (2H, d); 7.20-7.40 (6H, m); 7.04 (1H, m); 6.51-6.55 (3H, m); 5.72 (1H, s); 5.46 (1H, s a); 2.57 (2H, c); 1.17 (3H, t).

EJEMPLO 47: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(isoquinolin-5-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Se preparó *N*-(isoquinolin-5-ilmetil)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de isoquinolin-5-carbaldehído (0.119 g; 0.757 mmoles) y 3-metoxianilina (0.087 mL; 0.774 mmoles).

20 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(isoquinolin-5-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.100 g; 0.371 mmoles) y trietilamina (0.080 mL; 0.574 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.186 g; 0.759 mmoles) y una solución de *N*-(isoquinolin-5-ilmetil)-3-metoxianilina (0.757 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 60°C durante 2 días. Después, la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida, la purificación por precipitación a partir de metanol proporcionó 0.093 g (30%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI (+): 408 (M+H). ESI/APCI (-): 406 (M-H).

EJEMPLO 48: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etanona

30 Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benciliden)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 5-(4-formilfenil)pirimidina (0.125 g; 0.679 mmoles) y 3-metoxianilina (0.076 mL; 0.679 mmoles). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

35 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.090 g; 0.334 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.166 g; 0.677 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benciliden)anilina (0.679 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 75°C durante 3.5 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico y diclorometano proporcionó 0.061 g (21%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

EJEMPLO 49: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

40 Este compuesto se ha preparado de acuerdo a 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como el método A y el método B.

Método A:

45 Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general G de benzaldehído (3.030 mL; 29.98 mmoles), 3-metoxianilina (3.690 mL; 32.84 mmoles) y sulfato de magnesio (3.610 g; 29.99 mmoles) en etanol (15 mL). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.63 (1H, s); 7.95 (2H, dd); 7.47-7.63 (3H, m); 7.32 (1H, t); 6.75-6.93 (3H, m); 3.80 (3H, s).

50 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.169 g; 0.628 mmoles) y trietilamina (0.088 mL; 0.628 mmoles) en etanol (2 mL), 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.200 g; 1.256 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.256 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.028 g (6%) del compuesto deseado como una espuma blanca. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Método B:

Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-

(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles), yoduro de metilo (0.166 mL; 2.573 mmoles) y carbonato de potasio (0.205 g; 1.476 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.140 g (66%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 284, 286 (M+H); 306, 308 (M+Na).

Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.140 g; 0.493 mmoles), 3-metoxianilina (0.110 mL; 0.987 mmoles) y DIPEA (0.169 mL; 0.987 mmoles) en acetonitrilo (1.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 1.5 horas. Después de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas, el precipitado formado se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente. La purificación adicional por TLC preparativa utilizando diclorometano como eluyente proporcionó 0.011 g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

EJEMPLO 50: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(quinoxalin-6-ilamino)etanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2-(quinoxalin-6-ilamino)etanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.101 g; 0.374 mmoles), quinoxalin-6-amina (0.094 g; 0.648 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano, seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.008 g (6%) del compuesto deseado como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 379 (M+H). ESI/APCI(-): 377 (M-H).

EJEMPLO 51: PREPARACIÓN DE 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-*N,N*-dimetilbenzamida

Se preparó 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-*N,N*-dimetilbenzamida de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.099 g; 0.367 mmoles), 3-amino-*N,N*-dimetilbenzamida (0.095 g; 0.579 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano, seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.028 g (19%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

EJEMPLO 52: PREPARACIÓN DE 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-*N*-metilbencensulfonamida

Se preparó 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-*N*-metilbencensulfonamida de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.096 g; 0.356 mmoles), clorhidrato de 3-amino-*N*-metilbencensulfonamida (0.101 g; 0.454 mmoles) y DIPEA (0.300 mL; 1.722 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.006 g (4%) del compuesto deseado como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

EJEMPLO 53: PREPARACIÓN DE 1-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 4-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 4-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.310 g; 1.726 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.451 g; 2.066 mmoles) y DMAP (0.021 g; 0.172 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) para dar 0.431 g (89%) del compuesto deseado.

Etapa 2: Se preparó 1-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazol-3-io (0.232 g; 0.860 mmoles) y trietilamina (0.120 mL; 0.860 mmoles) en etanol (3 mL), 4-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.481 g; 1.720 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.718 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.009 g (1%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H).

EJEMPLO 54: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(3-(pirimidin-5-il)fenil)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(3-(pirimidin-5-il)benciliden)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 3-pirimidin-5-ilbenzaldehído (0.125 g; 0.679 mmoles) y 1-metoxianilina (0.076 mL; 0.679 mmoles). ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(3-(pirimidin-5-il)fenil)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazol-3-io (0.091 g; 0.337 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.166 g; 0.677 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(3-(pirimidin-5-il)benciliden)anilina (0.679 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 65°C durante 5 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.066 g (22%) del

compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

EJEMPLO 55: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 6-metoxinicotinaldehído (0.140 g; 1.021 mmoles) y 3-metoxianilina (0.115 mL; 1.021 mmoles). ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazol-3-io (0.143 g; 0.530 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.251 g; 1.020 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (1.021 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 65°C durante 5 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.097 g (25%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI (+): 388 (M+H). ESI/APCI (-): 386 (M-H).

EJEMPLO 56: PREPARACIÓN DE 6-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona

Se preparó 6-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.102 g; 0.378 mmoles), 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona (0.104 g; 0.693 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.023 g (16%) del compuesto deseado como un sólido amorfo. ESI/APCI(+): 384 (M+H); 406 (M+Na). ESI/APCI(-): 382 (M-H).

EJEMPLO 57: PREPARACIÓN DE 2-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)fenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.104 g; 0.386 mmoles), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (0.093 g; 0.581 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano, seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.009 g (6%) del compuesto deseado como un sólido amorfo. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

EJEMPLO 58: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-(oxazol-5-il)fenil)amino)-2-feniletanona

Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-(oxazol-5-il)fenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.101 g; 0.374 mmoles), 1-(oxazol-5-il)anilina (0.086 g; 0.537 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano, seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.008 g (5%) del compuesto deseado como un sólido amorfo. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

EJEMPLO 59: PREPARACIÓN DE 5-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-1,3-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

Etapa 1: 5-(((3-Metoxifenil)imino)metil)-1,3-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona se preparó cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (0.109 g; 0.573 mmoles) y 3-metoxianilina (0.065 mL; 0.578 mmoles). ESI/APCI (+): 296 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 5-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-1,3-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazolio (0.077 g; 0.285 mmoles) y trietilamina (0.060 mL; 0.430 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.140 g; 0.572 mmoles) y una solución de 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)-1,3-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona (0.573 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 65°C durante 3 días. Después, la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida, precipitación de acetona y éter dietílico proporcionó 0.049 g (19%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI (+): 441 (M+H). ESI/APCI (-): 439 (M-H).

EJEMPLO 60: PREPARACIÓN DE 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa 1: Se preparó 4-(((2-Metoxipiridin-4-il)imino)metil)benzonitrilo cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general J a partir de 4-formilbenzonitrilo (0.131 g; 0.998 mmoles), 2-metoxipiridin-4-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL).

Etapa 2: Se preparó 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 4-(((2-metoxipiridin-4-il)imino)metil)benzonitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo

(0% a 100%) en heptano proporcionó 0.125 g (31%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

EJEMPLO 61: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)amino)-2-feniletanona

5 Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general J de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles), 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-amina (0.132 g; 0.949 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 228 (M+H).

10 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.124 g; 0.460 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.204 g; 0.832 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-amina (0.949 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 65 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por recristalización de diclorometano proporcionó 0.001 g (1%) del compuesto deseado como un polvo. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

EJEMPLO 62: PREPARACIÓN DE 2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

15 Etapa 1: se preparó 5-(((3-Metoxifenil)imino)metil)piridin-2-ol cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 6-hidroxinicotinaldehído (0.125 g; 1.015 mmoles) y 3-metoxianilina (0.115 mL; 1.023 mmoles). ESI/APCI (+): 229 (M+H). ESI/APCI (-): 227 (M-H)

20 Etapa 2: Se preparó 2-(6-Hidroxi-piridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.249 g; 1.016 mmoles) y una solución de 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)piridin-2-ol (1.015 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano seguido de purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.078 g (21%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI (+): 374 (M+H). ESI/APCI (-): 372 (M-H).

EJEMPLO 63: PREPARACIÓN DE 2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

Etapa 1: Se ha preparado *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-2-metoxipiridin-4-amina de acuerdo a 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como el método A y método B.

30 Método A: Se preparó *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-2-metoxipiridin-4-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general H a partir de imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.150 g; 1.026 mmoles), sulfato de magnesio (0.200 g; 1.662 mmoles) y 4-amino-2-metoxipiridina (0.129 g; 1.039 mmoles) en etanol (1 mL). ESI/APCI (+): 253 (M+H).

35 Método B: Una mezcla de imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.250 g; 1.711 mmoles) y 4-amino-2-metoxipiridina (0.215 g; 1.732 mmoles) en 2-metil-tetrahidrofuran (5 mL) se calentó a reflujo con un aparato de Dean-Stark. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar cuantitativamente *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-2-metoxipiridin-4-amina el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

40 Etapa 2: Se preparó 2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.252 g; 1.027 mmoles) y una solución de *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-2-metoxipiridin-4-amina (1.026 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 3) proporcionó 0.031 g (7%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI (+): 398 (M+H). ESI/APCI (-): 396 (M-H).

45 EJEMPLO 64: PREPARACIÓN DE 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzamida

50 Se preparó 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzamida de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.105 g; 0.389 mmoles), 3-aminobenzamida (0.099 g; 0.727 mmoles) y DIPEA (0.200 mL; 1.148 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.003 g (2%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 370 (M+H); 392 (M+Na). ESI/APCI(-): 368 (M-H).

EJEMPLO 65: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxipiridin-2-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-4-metoxipiridin-2-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general J de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles), 4-metoxipiridin-2-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100

g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxipiridin-2-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.128 g; 0.474 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.202 g; 0.824 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-4-metoxipiridin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 65 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna SunFire; método 2) proporcionó 0.032 g (11%) del compuesto deseado como un sólido amorfo. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 66: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-5-metoxipiridin-3-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general J de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles), 5-metoxipiridin-3-amina (0.130 g; 1.047 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.124 g; 0.460 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.203 g; 0.828 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-metoxipiridin-3-amina (0.987 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 65 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.033 g (11%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.19 (1H, s a); 8.91 (1H, m); 8.15 (1H, m); 7.83 (1H, m); 7.65 (2H, m); 7.48 (2H, m); 7.19-7.32 (4H, m); 6.68-6.81 (2H, m); 6.16 (1H, m); 3.70 (3H, s).

EJEMPLO 67: PREPARACIÓN DE 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzoato de etilo

Se preparó 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzoato de etilo de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.292 g; 1.083 mmoles), 3-aminobenzoato de etilo (0.322 g; 1.949 mmoles) y DIPEA (0.400 mL; 2.296 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.123 g (29%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 399 (M+H); 421 (M+Na). ESI/APCI(-): 397 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.58 (1H, s a); 8.40 (1H, m); 8.02 (1H, m); 7.54 (2H, m); 7.18-7.38 (9H, m); 6.87 (1H, m); 5.77 (1H, s); 4.32 (2H, q); 1.36 (3H, t).

EJEMPLO 68: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-etanona

Etapa 1: Se preparó 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 6-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.500 g; 2.784 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.740 g; 3.391 mmoles) y DMAP (0.050 g; 0.409 mmoles) en acetonitrilo (9 mL) para dar 0.760 g (98%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.07 (1H, s); 8.70 (1H, s); 8.13 (2H, m); 7.45 (1H, d); 1.67 (9H, s).

Etapa 2: Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.141 g; 0.476 mmoles) y trietilamina (0.085 mL; 0.611 mmoles) en etanol (1 mL), 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.240 g; 0.856 mmoles) y una solución de *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno-2-metoxipiridin-4-amina (0.856 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 65°C durante 5 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (25% a 100%) en heptano. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 3) seguido por precipitación de acetona y heptano proporcionó 0.015 g (4%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI (+): 432, 434 (M+H).

EJEMPLO 69: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó *N*-Benciliden-5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general J de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles), 5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-amina (0.157 g; 1.197 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.130 g; 0.482 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.210 g; 0.856 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-amina (0.987 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano seguido por recristalización de éter dietílico proporcionó 0.002 g (1%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 365 (M+H); 387 (M+Na). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

EJEMPLO 70: PREPARACIÓN DEL ácido 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzoico

Una mezcla de 3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)benzoato de etilo (0.067 g; 0.168 mmoles) e hidróxido de litio (0.065 g; 2.714 mmoles) en etanol (2.5 mL) y agua (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por recristalización de éter dietílico proporcionó 0.010 g (16%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 71: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirimidin-4-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Una solución de *N*-benciliden-6-metoxipirimidin-4-amina en metanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles) y 6-metoxipirimidin-4-amina (0.165 g; 1.319 mmoles) en metanol (1 mL) a 70°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Etapa 2: A una solución de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.147 g; 0.545 mmoles) en etanol (1 mL) se agregó trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 minutos. A la solución amarilla resultante se agregaron 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.208 g; 0.848 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-6-metoxipirimidin-4-amina (0.987 mmoles) en metanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 70°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se concentró. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.015 g (5%) de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirimidin-4-il)amino)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

EJEMPLO 72: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-1-feniletanona

Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (1.000 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.094 g (23%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

EJEMPLO 73: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 2-Metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)piridin-4-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general H a partir de nicotinaldehído (0.094 mL; 0.999 mmoles), 2-metoxipiridin-4-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) y sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) en etanol (1 mL).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.555 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución a partir de 2-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)piridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano proporcionó 0.069 g (19%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

EJEMPLO 74: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 6-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.653 g; 4.003 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.048 g; 4.802 mmoles) y DMAP (0.049 g; 0.401 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para dar 0.924 g (88%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 264 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.06 (1H, s); 8.67 (1H, s); 8.14 (1H, t); 7.83 (1H, d); 7.28 (1H, t); 1.67 (9H, s).

Etapa 2: Se preparó 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano proporcionó 0.107 g (28%) de 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 75: PREPARACIÓN DE 1-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: 3-formil-6-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-Butilo se preparó de acuerdo al procedimiento general F a partir de 6-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.466 g; 2.660 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.697 g; 3.134 mmoles) y

DMAP (0.032 g; 0.266 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) para dar 0.648 g (88%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

5 Etapa 2: Se preparó 1-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-6-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.070 g (18%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

10 EJEMPLO 76: PREPARACIÓN DE 1-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

15 Se preparó 1-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-6-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.053 g (13%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 77: PREPARACIÓN DE 1-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

20 Etapa 1: Se preparó 3-formil-5-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 5-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.701 g; 4.001 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.048 g; 4.712 mmoles) y DMAP (0.049 g; 0.4007 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para dar 0.934 g (85%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

25 Etapa 2: Se preparó 1-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-5-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.085 g (21%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

30 EJEMPLO 78: PREPARACIÓN DE 3-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

Etapa 1: Se preparó 3-formil-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 3-formil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (0.813 g; 4.001 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.048 g; 4.712 mmoles) y DMAP (0.049 g; 0.4007 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para dar 1.139 g (94%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

35 Etapa 2: Se preparó 3-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo (0.303 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.055 g (13%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 79: PREPARACIÓN DE 2-(6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

45 Etapa 1: Se preparó *N*-((6,8-Dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)metilen)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-carbaldehído (0.125 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.115 mL; 1.023 mmoles).

50 Etapa 2: Se preparó 2-(6,8-Dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-((6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)metilen)-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 3 días y a 80°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano y éter dietílico proporcionó 0.036 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

55 EJEMPLO 80: PREPARACIÓN DE 2-(5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-

il)amino)etanona

Etapa 1: Se preparó una solución de *N*-((5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina en etanol al calentar una solución de 5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.100 g; 0.609 mmoles) y 6-metoxipirimidin-4-amina (0.076 g; 0.609 mmoles) en etanol (1 mL) a 65°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 271 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 2-(5-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.080 g; 0.297 mmoles) y trietilamina (0.065 mL; 0.466 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.215 g; 0.611 mmoles) y una solución de *N*-((5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina (0.609 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano y luego metanol (25%) en diclorometano como eluyente. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 3) proporcionó 0.063 g (25%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 81: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(tiazol-4-il)etanona

Etapa 1: Una mezcla de tiazol-4-carbaldehído (0.115 g; 1.016 mmoles) y 4-amino-2-metoxipiridina (0.126 g; 1.016 mmoles) en etanol (1 mL) se agitó a 65°C durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo presión reducida para dar cuantitativamente 2-metoxi-*N*-(tiazol-4-ilmetileno)piridin-4-amina el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(tiazol-4-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.249 g; 1.017 mmoles) y una solución de 2-metoxi-*N*-(tiazol-4-ilmetileno)piridin-4-amina (1.016 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 6 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.044 g (12%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 365 (M+H). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

EJEMPLO 82: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

Etapa 1: A una solución de ácido pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico (0.202 g; 1.246 mmoles) en diclorometano (2 mL) se agregaron HATU (0.472 g; 1.241 mmoles) y DIPEA (0.450 mL; 2.577 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.128 g; 1.312 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N, una solución de bicarbonato de sodio 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar *N*-metoxi-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 206 (M+H).

Etapa 2: A una solución de *N*-metoxi-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida (1.246 mmoles) en THF seco (3 mL) enfriado a -15°C (acetona/glase) se agregó hidruro de litio y aluminio (0.048 g; 1.257 mmoles) y la solución se agitó durante 3 horas. Una solución de sal Rochelle 1N se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 30%) en heptano proporcionó 0.088 g (48% durante 2 etapas) de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 147 (M+H).

Etapa 3: Se preparó 3-Metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetileno)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.087 g; 0.595 mmoles) y 3-metoxianilina (0.070 mL; 0.623 mmoles).

Etapa 4: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.082 g; 0.304 mmoles) y trietilamina (0.060 mL; 0.430 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.151 g; 0.616 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetileno)anilina (0.623 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 65°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.055 g (23%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 83: PREPARACIÓN DE 1-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 7-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 7-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.718 g; 3.998 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.048 g; 4.712 mmoles) y DMAP (0.049 g; 0.401 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para dar 0.687 g (61%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

Etapa 2: Se preparó 1-(7-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 7-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días.

5 Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de acetonitrilo proporcionó 0.058 g (14%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

EJEMPLO 84: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

10 Se preparó 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo (0.303 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.038 g (9%) del compuesto deseado como un sólido.

15 ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 85: PREPARACIÓN DE 1-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 5-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 5-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.718 g; 3.998 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.048 g; 4.712 mmoles) y DMAP (0.049 g; 0.401 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para dar 1.001 g (89%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

20 **Etapa 2:** Se preparó 1-(5-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 5-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días.

25 Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.011 g (3%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

EJEMPLO 86: PREPARACIÓN DE 2-((2,6-dimetoxipirimidin-4-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

30 **Etapa 1:** Una solución de *N*-benciliden-2,6-dimetoxipirimidin-4-amina en metanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles) y 2,6-dimetoxipirimidin-4-amina (0.136 g; 0.877 mmoles) en metanol (1 mL) a 70°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 244 (M+H).

35 **Etapa 2:** A una solución de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.132 g; 0.489 mmoles) en etanol (1 mL) se agregó trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 minutos. A la solución amarilla resultante se agregaron una solución de *N*-benciliden-2,6-dimetoxipirimidin-4-amina (0.877 mmoles) en metanol (1 mL) y 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.208 g; 0.848 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.005 g (2%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 389 (M+H); 411 (M+Na). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

40 **EJEMPLO 87: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona**

Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.162 g; 1.011 mmoles) y 3-metoxianilina (0.115 mL; 1.023 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 65°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 266 (M+H); 288 (M+Na); 531 (2M+H); 553 (2M+Na).

45 **Etapa 2:** Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)anilina (1.011 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico y diclorometano proporcionó 0.022 g (5%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

50

EJEMPLO 88: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Una solución de *N*-benciliden-4-metoxipirimidin-4-amina en metanol se preparó al calentar una solución de

benzaldehído (0.100 mL; 0.987 mmoles) y 4-metoxipirimidin-2-amina (0.163 g; 1.303 mmoles) en metanol (1 mL) a 70°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

5 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.163 g; 0.604 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.195 g; 0.795 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-4-metoxipirimidin-4-amina (0.987 mmoles) en metanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 20%) en acetato de etilo seguido por recristalización de metanol proporcionó 0.020 g (7%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M+H).

EJEMPLO 89: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

Etapa 1: *N*-(4-Fluorobenciliden)-2-metoxipiridin-4-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general H a partir de 4-fluorobenzaldehído (0.106 mL; 1.004 mmoles), sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL).

15 Etapa 2: Se preparó 2-(4-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-(4-fluorobenciliden)-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.068 g (17%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 90: PREPARACIÓN DE 2-(3-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

25 Etapa 1: *N*-(3-Fluorobenciliden)-2-metoxipiridin-4-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general H a partir de 3-fluorobenzaldehído (0.106 mL; 1.003 mmoles), sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL).

30 Etapa 2: Se preparó 2-(3-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-(3-Fluorobenciliden)-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.093 g (24%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 91: PREPARACIÓN DE 1-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

35 Se preparó 1-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-5-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 día. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano proporcionó 0.085 g (22%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

40 EJEMPLO 92: PREPARACIÓN DE 3-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo

Etapa 1: Se preparó 6-ciano-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 3-formil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (0.511 g; 3.003 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.786 g; 3.601 mmoles) y DMAP (0.037 g; 0.303 mmoles) en acetonitrilo (7 mL) para dar 0.697 g (76%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

45 Etapa 2: Se preparó 3-(2-((2-Metoxipiridin-4-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-ciano-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano proporcionó 0.058 g (15%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

EJEMPLO 93: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo

Se preparó 3-(2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-ciano-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 0.999 mmoles) y una

solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas.

Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano proporcionó 0.038 g (9%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

5 EJEMPLO 94: PREPARACIÓN DE 2-(6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

Etapa 1: Una mezcla de 6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-carbaldehído (0.156 g; 1.025 mmoles) y 4-amino-2-metoxipiridina (0.130 g; 1.047 mmoles) en etanol (1 mL) se agitó a 65°C durante 2.5 días. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo presión reducida para dar cuantitativamente *N*-((6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina la cual se utilizó sin purificación adicional.

10 Etapa 2: Se preparó 2-(6,8-Dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.133 g; 0.493 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.252 g; 1.026 mmoles) y una solución de *N*-((6,8-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina (1.025 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 7 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice se eluyó primero con acetato de etilo y luego con metanol (30%) en diclorometano. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.131 g (32%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

EJEMPLO 95: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona

20 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.009 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 65°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 266 (M+H).

25 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.102 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por precipitación de acetona proporcionó 0.050 g (12%) del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

30 EJEMPLO 96: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(1*H*-indol-5-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de *N*-((1*H*-indol-5-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 1*H*-indol-5-carbaldehído (0.098 g; 0.675 mmoles) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.144 g; 1.160 mmoles) en etanol (1 mL) a 70°C durante 65 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 252 (M+H). ESI/APCI(-): 250 (M-H).

35 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(1*H*-indol-5-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.156 g; 0.578 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.214 g; 0.872 mmoles) y una solución de *N*-((1*H*-indol-5-il)metileno)-2-metoxipiridin-4-amina (0.675 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.011 g (3%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 97: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona

45 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.009 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 65°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 266 (M+H).

50 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.102 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), se calentó durante la noche a 65°C. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por precipitación de acetona proporcionó 0.084 g (21%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

EJEMPLO 98: PREPARACIÓN DE 1-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

Se preparó 1-(5-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 5-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentado a 70°C durante 2 días.

5 Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.089 g (22%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

EJEMPLO 99: PREPARACIÓN DE 2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((2-Metoxipiridin-4-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.169 g; 0.628 mmoles) y trietilamina (0.088 mL; 0.628 mmoles) en etanol (2 mL), 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.200 g; 1.256 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (1.256 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.034 g (7%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

10

15

EJEMPLO 100: PREPARACIÓN DE 1-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona

Se preparó 1-(7-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 7-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.212 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.083 g (21%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

20

EJEMPLO 101: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-((3-metilisoxazol-5-il)metil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 3-metilisoxazol-5-carbaldehído (0.111 g; 1.000 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.000 mmoles). ESI/APCI(+): 217 (M+H).

25

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.497 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.294 g; 1.199 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((3-metilisoxazol-5-il)metil)anilina (1.000 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por cristalización de acetato de etilo proporcionó 0.051 g (14%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 362 (M+H); 384 (M+Na); 745 (2M+Na). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

30

EJEMPLO 102: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etanona

Etapa 1: Se preparó 3-Metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)anilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído (0.110 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.000 mmoles). ESI/APCI(+): 216 (M+H).

35

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.497 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.294 g; 1.199 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0 % a 10%) en diclorometano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.045 g (12%) del compuesto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 361 (M+H); 383 (M+Na); 743 (2M+Na). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

40

45

EJEMPLO 103: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.150 g; 0.556 mmoles), 2-bromoetanol (0.079 mL; 1.113 mmoles) y carbonato de potasio (0.115 g; 0.834 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.020 g (11%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 314 (M+H); 336 (M+Na). ESI/APCI(-): 312 (M-H).

50

Etapa 2: Se preparó 1-(1-(2-Hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento

55

5 general C a partir de 2-cloro-1-(1-(2-hidroxiethyl)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.020 g; 0.064 mmoles), 3-metoxianilina (0.014 mL; 0.127 mmoles) y DIPEA (0.021 mL; 0.127 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20%) en diclorometano proporcionó 0.006 g (25%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 401 (M+H).

EJEMPLO 104: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-aminoethyl)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona y (2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

10 Etapa 1: Se preparó (2-(3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.150 g; 0.556 mmoles), (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (0.249 g; 1.111 mmoles) y carbonato de potasio (0.154 g; 1.114 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.120 g (52%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 413 (M+H); 435 (M+Na).

15 Etapa 2: Se preparó (2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general C a partir de (2-(3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (0.120 g; 0.291 mmoles), 3-metoxianilina (0.065 mL; 0.581 mmoles) y DIPEA (0.099 mL; 0.581 mmoles) en acetonitrilo (3 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 1.5 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (1 % a 10%) en diclorometano proporcionó 0.066 g (45%) del compuesto deseado como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 500 (M+H), 522 (M+Na).

20 Etapa 3: A una solución de (2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (0.066 g; 0.132 mmoles) en diclorometano (6 mL) se agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 15%) en diclorometano. La purificación adicional por TLC preparativa utilizando 10% metanol en diclorometano como eluyente proporcionó 0.033 g (62%) de 1-(1-(2-aminoethyl)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 400 (M+H); 422 (M+Na).

EJEMPLO 105: PREPARACIÓN DE 2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo

30 Etapa 1: Se preparó 2-(3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo de acuerdo al procedimiento general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.400 g; 1.483 mmoles), bromoacetato de etilo (0.329 mL; 2.974 mmoles) y carbonato de potasio (0.410 g; 2.967 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Purificación por precipitación seguida por recristalización de etanol proporcionó 0.475 g (90%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 356, 358 (M+H). ESI/APCI(-): 354, 356 (M-H).

35 Etapa 2: Se preparó 2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-(3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (0.250 g; 0.703 mmoles), 3-metoxianilina (0.157 mL; 1.402 mmoles) y DIPEA (0.240 mL; 1.402 mmoles) en acetonitrilo (3 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice se eluyó con diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.058 g (19%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 443 (M+H). ESI/APCI(-): 441 (M-H).

EJEMPLO 106: PREPARACIÓN DE ácido 2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acético

45 A una solución de 2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (0.040 g; 0.090 mmoles) en etanol (2 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (0.108 mL; 0.108 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar 0.021 g (55%) del ácido 2-(3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)acético como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

50 EJEMPLO 107: PREPARACIÓN DE 2-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Se preparó *N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metileno)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 1-etil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (0.254 g; 2.046 mmoles) y 3-metoxianilina (0.229 mL; 2.045 mmoles). ESI/APCI(+): 230 (M+H).

55 Etapa 2: A una solución de 1*H*-indol-3-carbaldehído (5.000 g; 34.45 mmoles) en DMSO (35 mL) se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 1.520 g; 37.89 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El cloroformiato de etilo (3.520 mL; 37.89 mmoles) y la mezcla de reacción se agitaron durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua con hielo. El precipitado resultante se filtró y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 6.79 g (91%) 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de etilo como un sólido beige. ESI/APCI(+): 218 (M+H).

- 5 Etapa 3: Se preparó 2-(1-Etil-1*H*-pirazol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-il (0.124 g; 0.460 mmoles) y trietilamina (0.064 mL; 0.462 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de etilo (0.200 g; 0.921 mmoles) y una solución de *N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metileno)-3-metoxianilina (0.921 mmoles) en etanol (1 mL), calentada durante la noche a 70°C. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación de diclorometano y éter dietílico proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 108: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona

- 15 Etapa 1: Se preparó 2-Metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metileno)piridin-4-amina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general H a partir de 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (0.111 g; 0.999 mmoles), sulfato de magnesio (0.100 g; 0.831 mmoles) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL).

- 20 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-il (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 2-metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metileno)piridin-4-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) seguida por purificación por TLC preparativa utilizando 65% de acetato de etilo en heptano como eluyente proporcionó 0.021 g (6%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

- 25 EJEMPLO 109: PREPARACIÓN DE 2-(5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de 5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.151 g; 0.920 mmoles) y 3-metoxianilina (0.105 mL; 0.934 mmoles) en etanol (1 mL) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó y se secó bajo presión reducida para dar cuantitativamente *N*-((5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-3-metoxianilina la cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 270 (M+H)

- 30 Etapa 2: Se preparó 2-(5-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-il (0.125 g; 0.463 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.102 mmoles) y una solución de *N*-((5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-3-metoxianilina (0.920 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 60°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.072 g (19%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 110: PREPARACIÓN DE 2-(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

- 40 Etapa 1: Una solución de *N*-((6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.150 g; 0.914 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.009 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 65°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 270 (M+H); 292 (M+Na).

- 45 Etapa 2: Se preparó 2-(6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona cloruro de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-il (0.130 g; 0.482 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 1.121 mmoles) y una solución de *N*-((6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metileno)-3-metoxianilina (0.914 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano proporcionó 0.078 g (21%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

- 50 EJEMPLO 111: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 55 Etapa 1: A una suspensión de 1*H*-indol-3-carbaldehído (0.214 g; 1.447 mmoles) en diclorometano (3 mL) se agregaron cloruro de metansulfonilo (0.200 mL; 2.578 mmoles) y DIPEA (0.300 mL; 1.722 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua y la solución se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano proporcionó 0.189 g (57%) de 1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-carbaldehído como un

sólido beige. ESI/APCI(+): 224 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-io (0.157 g; 0.582 mmoles) y trietilamina (0.100 ml; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 1-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.144 g; 0.645 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.914 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.041 g (15%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 435 (M+H); 457 (M+Na). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

EJEMPLO 112: PREPARACIÓN DE 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-fenil)amino)etanona

Etapa 1: Se preparó *N*-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)benciliden)-3-metoxianilina de acuerdo al procedimiento general I a partir de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)benzaldehído (0.185 g; 0.943 mmoles) y 3-metoxianilina (0.108 mL; 0.965 mmoles). ESI/APCI(+): 299 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-io (0.129 g; 0.478 mmoles) y trietilamina (0.066 mL; 0.496 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.281 g; 1.146 mmoles) y una solución de *N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)benciliden)-3-metoxianilina (0.943 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 30%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.087 g (20%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

EJEMPLO 113: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

A una solución de 1-(1-(2-aminoetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.020 g; 0.056 mmoles) en una mezcla de THF (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agregó a 37% de solución de formaldehído en agua (0.020 mL; 0.250 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0.004 g; 0.080 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por TLC preparativa utilizando 5% de metanol en diclorometano como eluyente proporcionó 0.006 g (30%) de 1-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 428 (M+H). ESI/APCI(-): 426 (M-H).

EJEMPLO 114: PREPARACIÓN DE *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)-2-(dimetilamino)-*N*-(3-metoxifenil)acetamida

Etapa 1: A una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.050 g; 0.140 mmoles) en diclorometano (3 mL) enfriado a 0°C se agregaron trietilamina (0.059 mL; 0.421 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (0.034 mL; 0.421 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.027 g (44%) de *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)-2-cloro-*N*-(3-metoxifenil)acetamida como un sólido beige. ESI/APCI(+): 433, 435 (M+H). ESI/APCI(-): 431, 433 (M-H).

Etapa 2: A una solución de *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)-2-cloro-*N*-(3-metoxifenil)acetamida (0.027 g; 0.062 mmoles) en THF seco (2 mL) enfriado a 0°C se agregó una solución de dimetilamina 2M en THF (0.156 mL; 0.312 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por TLC preparativa utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente proporcionó 0.015 g (57%) de *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)-2-(dimetilamino)-*N*-(3-metoxifenil)-acetamida como un sólido beige. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H).

EJEMPLO 115: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona

Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.060 g (14%) del compuesto deseado. ESI/APCI (+): 396, 398 (M+H). ESI/APCI (-): 394, 396 (M-H).

EJEMPLO 116: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona

Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y

5 trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.159 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.005 g (1%) del compuesto deseado. ESI/APCI (+): 376 (M+H).

EJEMPLO 117: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

10 Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo proporcionó 0.047 g (12%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI (+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI (-): 389, 391 (M-H).

EJEMPLO 118: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

15 Etapa 1: Se preparó 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.454 g; 2.783 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.728 g; 3.336 mmoles) y DMAP (0.034 g; 0.278 mmoles) en acetonitrilo (7 mL) para dar 0.473 g (65%) del compuesto deseado como un sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.07 (1H, s); 8.74 (1H, s); 8.12 (1H, dd); 7.82 (1H, dd); 7.33 (1H, dt); 1.66 (9H, s).

20 Etapa 2: Se preparó 1-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.043 g (11%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 119: PREPARACIÓN DE 4-(2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzocitrilo

30 Se preparó 4-(2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)benzocitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 7-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.001 mmoles) y una solución de 4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzocitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo proporcionó 0.050 g (12%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 120: PREPARACIÓN DE 2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-1-(1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 Se preparó 2-((2-Metoxipiridin-4-il)amino)-1-(1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.166 g; 0.615 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.189 g; 0.847 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-metoxipiridin-4-amina (0.909 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en acetato de etilo seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

EJEMPLO 121: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

45 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(6-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A de 6-metil-1*H*-indol (0.200 g; 1.525 mmoles), piridina (0.100 mL; 1.270 mmoles) y cloruro de α-clorofenilacetilo (0.240 mL; 1.530 mmoles) en tolueno (2.5 mL). Purificación por precipitación proporcionó 0.200 g (46%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 284, 286. ESI/APCI(-): 282, 284 (M-H).

50 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(6-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.110 g; 0.388 mmoles), 3-metoxipiridina (0.087 mL; 0.388 mmoles), DIPEA (0.133 g; 0.775 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio en acetonitrilo (1.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice eluida con diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge, método 5) proporcionó 0.006 g (4%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 122: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A a partir de 6-

fluoro-1*H*-indol (0.250 g; 1.850 mmoles), piridina (0.120 mL; 1.518 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (0.292 mL; 1.861 mmoles) en tolueno (3 mL). Purificación por precipitación proporcionó 0.150 g (28%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

5 Etapa 2: Se preparó 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.348 mmoles), 3-metoxianilina (0.078 mL; 0.695 mmoles), DIPEA (0.119 mL; 0.695 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio en una mezcla de dioxano (1 mL) y DMF (0.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 160°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice se eluyó con diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 5) proporcionó 0.012 g (9%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 123: PREPARACIÓN DE 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

15 Etapa 1: Una solución de *N*-(4-((dimetilamino)metil)benciliden)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de *p*-dimetilaminometilbenzaldehído (0.161 g; 0.986 mmoles) y 3-metoxianilina (0.113 mL; 1.000 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 65°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 269 (M+H)

20 Etapa 2: Se preparó 2-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de *N*-(4-((dimetilamino)metil)benciliden)-3-metoxianilina (0.986 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada durante la noche a 65°C. Purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.135 g (33%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 124: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-metil-1*H*-imidazol-5-il)etanona

25 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((4-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilen)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 4-metil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (0.110 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.115 mL; 1.023 mmoles) en etanol (0.7 mL) a 65°C durante 24 h. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 216 (M+H). ESI/APCI (-): 214 (M-H).

30 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(4-metil-1*H*-imidazol-5-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.134 g; 0.496 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((4-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilen)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada durante la noche a 65°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge, método 3). La purificación adicional por HPLC preparativa (columna SunFire; método 3) proporcionó 0.043 g (12%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 361 (M+H).

EJEMPLO 125: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo

35 Etapa 1: 5-ciano-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo al procedimiento general F a partir de 3-formil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (0.340 g; 1.999 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.524 g; 2.401 mmoles) y DMAP (0.024 g; 0.197 mmoles) en acetonitrilo (7 mL) para dar 0.379 g (73%) del compuesto deseado como un sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.11 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.27 (1H, d); 7.87 (1H, dd); 1.68 (9H, s).

40 Etapa 2: Se preparó 3-(2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 5-ciano-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.000 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo proporcionó 0.034 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 126: PREPARACIÓN DE 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)-amino)etanona

50 Etapa 1: Se preparó ((4-Bromobencil)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano de acuerdo al procedimiento general N a partir de alcohol 4-bromobencílico (0.500 g; 2.673 mmoles), DBU (0.408 mL; 2.734 mmoles) y TBDMSCI (0.816 g; 5.414 mmoles) en THF (10 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.749 g (93%) del compuesto deseado como un líquido incoloro.

55 Etapa 2: A una solución de ((4-bromobencil)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0.500 g; 1.660 mmoles) en THF (6 mL) enfriado a -70°C, se agregó por goteo una solución de *n*-butillitio 2.5M en hexano (0.800 mL; 2.000 mmoles). Después de 30 minutos a -70°C, DMF (0.300 mL; 3.875 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se dejó calentar a -5°C durante 4 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera,

se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (10% a 80%) en heptano para dar 0.382 g (92%) de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzaldehído como un líquido incoloro. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9.89 (1H, s); 7.79 (2H, d); 7.44 (2H, d); 4.72 (2H, s); 0.82 (9H, s); 0.00 (6H, s).

- 5 Etapa 3: Se preparó *N*-(4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)benciliden)-3-metoxianilina cuantitativamente de acuerdo al procedimiento general I a partir de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzaldehído (0.250 g; 0.998 mmoles) y *m*-anisidina (0.113 mL; 1.000 mmoles). ESI/APCI(+): 356 (M+H).

- 10 Etapa 4: Se preparó 2-(4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.498 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.294 g; 1.199 mmoles) y una solución de *N*-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benciliden)-3-metoxianilina (0.998 mmoles) en etanol (0.7 mL), calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.148 g (30%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 501 (M+H); 523 (M+Na). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

- 15 Etapa 5: A una solución de 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona (0.148 g; 0.296 mmoles) en DMF (2.5 mL) se agregó fluoruro de cesio (0.221 g; 1.455 mmoles). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico 1N. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 8%) en diclorometano seguido por recristalización de acetato de etilo para dar 0.027 g (24%) de 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 127: PREPARACIÓN DE 1-(1-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 25 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles), 3-bromopropan-1-ol (0.206 g; 1.482 mmoles) y carbonato de potasio (0.205 g; 1.483 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.215 g (84%) del compuesto deseado como un aceite rojo. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

- 30 Etapa 2: Se preparó 1-(1-(3-Hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.070 g; 0.213 mmoles), 3-metoxianilina (0.478 mL; 4.270 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano seguida por purificación por TLC preparativa utilizando 10% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente proporcionó 0.027 g (30%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

EJEMPLO 128: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-*N,N*-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida

- 40 Etapa 1: Se preparó 5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 3-formil-*N,N*-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida (0.505 g; 2.003 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.524 g; 2.401 mmoles) y DMAP (0.024 g; 0.197 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) para dar 0.602 g (85%) del compuesto deseado como un sólido. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.13 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.36 (1H, d); 7.84 (1H, d); 2.62 (6H, s); 1.68 (9H, s).

- 45 Etapa 2: Se preparó 3-(2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-*N,N*-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.352 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.047 g (9%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 464 (M+H). ESI/APCI(-): 462 (M-H).

- 50 EJEMPLO 129: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 3-formil-5-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 5-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.478 g; 3.003 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.524 g; 3.602 mmoles) y DMAP (0.036 g; 0.295 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) para dar 0.710 g (91%) del compuesto deseado como un sólido. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.06 (1H, s); 8.61 (1H, s); 7.91-8.03 (2H, m); 7.27 (1H, d); 2.43 (3H, s); 1.66 (9H, s).

- 55 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina

(0.070 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-5-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.259 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de *tert*-butiléter de metilo proporcionó 0.053 g (14%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 130: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A a partir de 5-fluoro-1*H*-indol (1.000 g; 7.400 mmoles), piridina (0.120 mL; 7.419 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (1.100 mL; 7.390 mmoles) en tolueno (19 mL). Purificación por precipitación proporcionó 0.978 g (46%) del compuesto deseado como un sólido amarillo claro. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H); 310, 312 (M+Na). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Etapa 2: 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo al método general E a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.348 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.484 g; 3.160 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.045 g (32%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

EJEMPLO 131: PREPARACIÓN DE 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-fluorobenzonitrilo

Etapa 1: Una solución de 2-fluoro-4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo en etanol se preparó al calentar una solución de 2-fluoro-4-formilbenzonitrilo (0.137 g; 0.919 mmoles) y 3-metoxianilina (0.107 mL; 0.952 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 255 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-fluorobenzonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.124 g; 0.460 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 1.060 mmoles) y una solución de 2-fluoro-4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo (0.919 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano proporcionó 0.154 g (42%) del compuesto deseado como una espuma amarilla. ESI/APCI(+): 400 (M+H). ESI/APCI(-): 398 (M-H).

EJEMPLO 132: PREPARACIÓN DE 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluorobenzonitrilo

Etapa 1: Una solución de 3,5-difluoro-4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo en etanol se preparó al calentar una solución de 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (0.151 g; 0.904 mmoles) y 3-metoxianilina (0.105 mL; 0.934 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 273 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluorobenzonitrilo de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.124 g; 0.460 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 1.060 mmoles) y una solución de 3,5-difluoro-4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo (0.904 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano proporcionó 0.214 g (58%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 418 (M+H).

EJEMPLO 133: PREPARACIÓN DE 1-(6-(6-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1:

Se preparó 6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol de acuerdo al procedimiento general N a partir de 6-hidroxiindol (0.500 g; 3.755 mmoles), DBU (0.573 mL; 3.839 mmoles) y TBDMSCI (1.150 g; 7.630 mmoles) en THF (13 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.888 g (96%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 248 (M+H). ESI/APCI(-): 246 (M-H).

Etapa 2:

Se preparó 1-(6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A a partir de 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol (0.785 g; 3.173 mmoles), piridina (0.275 mL; 3.276 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (0.547 mL; 3.461 mmoles) en tolueno (8 mL). El residuo obtenido después de la extracción se purificó por precipitación del acetato de etilo para dar 0.669 g (53%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 400, 402 (M+H); 422, 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 398, 400 (M-H).

Etapa 3:

Se preparó 1-(6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al

procedimiento general E a partir de 1-(6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.300 g; 0.750 mmoles) y 3-metoxianilina (1.680 mL; 15.02 mmoles) en acetonitrilo (3 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 50%) en heptano proporcionó 0.200 g (55%) del compuesto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Etapa 4:

A una solución de 1-(6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.200 g; 0.411 mmoles) en DMF (3.5 mL) se agregó fluoruro de cesio (0.312 g; 2.54 mmoles). Después de 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico 1N. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.020 g (13%) de 1-(6-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un polvo gris. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

15 EJEMPLO 134: PREPARACIÓN DE ácido 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxílico

A una solución de 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (0.100 g; 0.241 mmoles) en una mezcla de THF (3 mL) y metanol (3 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 6N (1.500 mL; 9.000 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente bajo presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N hasta pH 2-3. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. La purificación adicional del precipitado por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.020 g (21%) del ácido 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-6-carboxílico como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

EJEMPLO 135: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

25 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles), 1-bromo-2-metoxietano (0.206 g; 1.482 mmoles) y carbonato de potasio (0.205 g; 0.183 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.115 g (47%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 350, 352 (M+Na). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

30 Etapa 2: Se preparó 1-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g; 0.153 mmoles), 3-metoxianilina (0.354 mL; 3.150 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en diclorometano como eluyente seguido por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.025 g (39%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.95 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.57-7.68 (3H, m); 7.11-7.33 (5H, m); 6.92 (1H, t); 6.34- 6.46 (3H, m); 6.11 (1H, d); 6.05 (1H, d); 4.45 (2H, s a); 3.73 (2H, m); 3.62 (3H, s); 3.23 (3H, s).

EJEMPLO 136: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

40 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.695 mmoles), yodometano (0.216 mL; 3.470 mmoles) y carbonato de potasio (0.192 g; 1.389 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 50%) en heptano proporcionó 0.076 g (36%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 302, 304 (M+H); 324, 326 (M+Na). ESI/APCI(-): 300, 302 (M-H).

45 Etapa 2: Se preparó 1-(5-Fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.070 g; 0.232 mmoles), 3-metoxianilina (0.519 mL; 4.619 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada a 150°C durante 30 minutos. Purificación por dos cromatografías instantáneas en gel de sílice utilizando primero un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano y luego un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano seguido por precipitación a partir de metiléter de *tert*-butilo proporcionó 0.020 g (22%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, s); 7.79-7.88 (1H, dd); 7.63 (2H, d); 7.54-7.61 (1H, m); 7.25-7.35 (2H, m); 7.10-7.24 (2H, m); 6.92 (1H, t); 6.33-6.44 (3H, m); 6.11 (1H, d); 5.99 (1H, d); 3.91 (3H, s); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 137: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*m*-tolil)etanona

55 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-(3-metilbenciliden)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 3-metilbenzaldehído (0.120 mL; 1.019 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.068 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 226

(M+H).

5 Etapas 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*m*-tolil)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-io (0.140 g; 0.519 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(3-metilbencilideno)anilina (1.019 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada 60°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 30%) en heptano seguido por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.085 g (23%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 138: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*p*-tolil)etanona

10 Etapas 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-(4-metilbencilideno)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 4-metilbenzaldehído (0.120 mL; 1.014 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.068 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

15 Etapas 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*p*-tolil)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-io (0.138 g; 0.512 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.274 g; 1.117 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(4-metilbencilideno)anilina (1.014 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano seguido por precipitación de acetona y heptano proporcionó 0.085 g (23%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

20 EJEMPLO 139: PREPARACIÓN DE 1-(6-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

25 Etapas 1: A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0.866 g; 22.82 mmoles) en THF seco (30 mL) enfriado a 0°C se agregó una solución de 1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (2.000 g; 11.42 mmoles) en THF (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición cuidadosa de una solución de sal Rochelle 1N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se extrajo con diclorometano. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar 2.050 g de (1*H*-indolil-6-il)metanol como un aceite amarillo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(-): 146 (M-H).

30 Etapas 2: A una solución de (1*H*-indol-6-il)metanol (0.500 g; 3.397 mmoles) en THF seco (20 mL) enfriado a 0°C se agregó en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.271 g; 6.775 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos, se agregó TBDMSCI (0.512 g; 3.397 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20%) en heptano proporcionó 0.482 g (46% sobre 2 Etapas) de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 262 (M+H). ESI/APCI(-): 260 (M-H).

40 Etapas 3: Se preparó 2-Cloro-1-(6-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A a partir de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol (0.265 g; 1.014 mmoles), piridina (0.082 mL; 1.014 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (0.151 mL; 1.014 mmoles) en tolueno (2.6 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 100%) en heptano proporcionó 0.064 g (21%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 300, 302 (M+H); 322, 324 (M+Na). ESI/APCI(-): 298, 300 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.15 (1H, s a); 8.61 (1H, d); 8.09 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.25-7.48 (5H, m); 7.16 (1H, d); 6.73 (1H, s); 5.20 (1H, t); 4.58 (2H, d).

45 Etapas 4: Se preparó 1-(6-(Hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(6-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.060 g; 0.200 mmoles) y 3-metoxianilina (0.448 mL; 3.987 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 130°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano y seguido por otra purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.021 g (27%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 140: PREPARACIÓN DE 1-(6-(2-hidroxi-etoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

55 Etapas 1: A una solución de 6-hidroxiindol (0.645 g; 4.844 mmoles) en acetona (25 mL) se agregaron carbonato de potasio (1.350 g; 9.768 mmoles) y bromoacetato de etilo (1.000 mL; 9.018 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 2-((1*H*-indol-6-il)oxi)acetato de etilo contaminado con el producto dialquilado como un

aceite rosa. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 220 (M+H); 242 (M+Na). ESI/APCI(-): 218 (M-H).

5 Etapa 2: A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0.406 g; 10.97 mmoles) en THF enfriado a 0°C se agregó por goteo una solución de 2-((1*H*-indol-6-il)oxi)acetato de etilo (crudo, 4.844 mmoles) en THF (15 mL) durante 25 minutos. Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se enfrió hasta 0°C. Una solución de sal Rochelle 1M se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 90%) en heptano proporcionó 0.586 g (68% durante 2 Etapas) de 2-((1*H*-indol-6-il)oxi)etanol como un polvo rosa. ESI/APCI(+): 178 (M+H); 200 (M+Na). ESI/APCI(-): 176 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.84 (1H, s); 7.39 (1H, d); 7.18 (1H, s); 6.89 (1H, s); 6.66 (1H, d); 6.32 (1H, s), 4.85 (1H, m), 3.98 (2H, m); 3.73 (2H, m).

10 Etapa 3: Se preparó 6-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol de acuerdo al procedimiento general N a partir de 2-((1*H*-indol-6-il)oxi)etanol (0.581 g; 3.279 mmoles), DBU (0.500 mL; 3.350 mmoles) y TBDMSCI (1.000 g; 6.635 mmoles) en THF (12 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.757 g (79%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 292 (M+H); 314 (M+Na). ESI/APCI(-): 290 (M-H).

15 Etapa 4: Se preparó 1-(6-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general A a partir de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol (0.400 g; 1.372 mmoles), piridina (0.115 mL; 1.422 mmoles) y cloruro de α-clorofenilacetilo (0.240 mL; 1.536 mmoles) en tolueno (3.5 mL). El residuo obtenido después de la extracción se purificó por precipitación del acetato de etilo y heptano. La purificación adicional por recristalización del acetato de etilo proporcionó 0.060 g (10%) del compuesto deseado como un polvo beige. El filtrado de la recristalización se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano para dar 0.066 g del compuesto deseado (11%) como un polvo rosa. ESI/APCI(+): 444, 446 (M+H); 466, 468 (M+Na). ESI/APCI(-): 442, 444 (M-H).

20 Etapa 5: Se preparó 1-(6-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 1-(6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.242 g; 0.545 mmoles) y 3-metoxianilina (1.157 mL; 10.344 mmoles) en acetonitrilo (2.6 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.099 g (34%) del compuesto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

25 Etapa 6: A una solución de 1-(6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.099 g; 0.186 mmoles) en diclorometano (2.75 mL) enfriado hasta 0°C se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (0.645 mL; 2.580 mmoles). Después 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se basificó con una solución de hidróxido de sodio 2N. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 95%) en heptano proporcionó 0.043 g (55%) de 1-(6-(2-hidroxietoxi)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 417 (M+H); 439 (M+Na); 855 (2M+Na). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.92 (1H, s); 8.75 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.63 (1H, d); 7.28 (2H, m); 7.19 (1H, m); 6.92 (3H, m); 6.08 (2H, m); 4.86 (1H, t); 3.98 (2H, t); 3.72 (2H, c); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 141: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo

30 Etapa 1: Se preparó 3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo de acuerdo al procedimiento general A de 1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (2.000 g; 11.42 mmoles), piridina (0.923 mL; 11.42 mmoles) y cloruro de α-clorofenilacetilo (1.676 mL; 11.42 mmoles) en tolueno (30 mL). Precipitación por precipitación proporcionó 0.324 g (9%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.53 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.76 (1H, d); 7.87 (1H, dd); 7.54-7.69 (3H, m); 7.29-7.45 (3H, m); 6.79 (1H, s); 3.88 (3H, s).

35 Etapa 2: Se preparó 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo de acuerdo al procedimiento general E a partir de 3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (0.100 g; 0.305 mmoles) y 3-metoxianilina (0.683 mL; 6.101 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación del acetato de etilo proporcionó 0.040 g (32%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 142: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo

40 A una solución de 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (0.028 g; 0.068 mmoles) en una mezcla de metanol (0.5 mL) y THF (0.5 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 6N (0.250 mL; 1.500 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua.

La purificación adicional por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.007 g (22%) de ácido 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-carboxílico. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

EJEMPLO 143: PREPARACIÓN DE 2-(2-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

5 Etapa 1: Una solución de *N*-(2-Fluorobenciliden)-3-metoxianilina se preparó al calentar una solución de 2-fluorobenzaldehído (0.105 mL; 0.998 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.68 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 230 (M+H)

10 Etapa 2: Se preparó 2-(2-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazolio (0.139 g; 0.515 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles), en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.272 g; 1.109 mmoles) y una solución de *N*-(2-Fluorobenciliden)-3-metoxianilina (0.998 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 35%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.037 g (10%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI (+): 375 (M+H). ESI/APCI (-): 373 (M-H).

15 EJEMPLO 144: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

20 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(5-fluoro-1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general M a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.695 mmoles), 1-bromo-2-(metoximetoxi)etano (0.235 g; 1.390 mmoles) y carbonato de potasio (0.288 g; 2.084 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se calentó a 60°C durante 2 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.070 g (27%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H); 398, 400 (M+Na). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

25 Etapa 2: Se preparó 1-(5-Fluoro-1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.070 g; 0.186 mmoles), 3-metoxianilina (0.417 mL; 3.711 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.036 g (42%) del compuesto deseado como un sólido rojo. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

30 EJEMPLO 145: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

35 Se disolvió 1-(5-Fluoro-1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.036 g; 0.078 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (3 mL; 12.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de potasio, diluido con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.015 g (45%) de 1-(5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 419 (M+H); 441 (M+Na). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 146: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

40 Etapa 1: Se preparó 2-Cloro-1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general M a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.300 g; 1.112 mmoles), 1-bromo-2-(metoximetoxi)etano (0.375 g; 2.218 mmoles) y carbonato de potasio (0.461 g; 3.336 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se calentó a 60°C durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.144 g (36%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H); 380, 382 (M+Na). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

50 Etapa 2: Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.070 g; 0.196 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.300 g; 1.958 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 130°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.038 g (41%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

EJEMPLO 147: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

55 Se disolvió 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.036 g; 0.079 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (3 mL; 12.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de potasio, diluido con acetato

de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en diclorometano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.005 g (15%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

EJEMPLO 148: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de *N*-(4-Fluorobenciliden)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 4-fluorobenzaldehído (0.156 g; 1.257 mmoles) y 3-metoxianilina (0.140 mL; 1.253 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 230 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 2-(4-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.170 g; 0.630 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.350 g; 1.136 mmoles) y una solución de *N*-(4-Fluorobenciliden)-3-metoxianilina (1.253 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano proporcionó 0.120 g (26%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 375 (M+H).

EJEMPLO 149: PREPARACIÓN DE 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Se preparó 1-(6-Cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.156 g; 0.542 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 6-cloro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.319 g; 1.140 mmoles) y una solución de *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-3-metoxianilina (1.068 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 18 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 70%) en heptano seguido por precipitación del acetato de etilo y heptano proporcionó 0.052g (11%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 431, 433 (M+H). ESI/APCI(-): 429, 431 (M-H).

EJEMPLO 150: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

Se preparó 1-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (0.37 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.158 g; 0.600 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (0.499 mmoles) en etanol (0.75 mL), calentada a 70°C durante 20 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.036 g (19%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 151: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

Se preparó 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (0.37 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.158 g; 0.600 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (0.499 mmoles) en etanol (0.75 mL), calentada a 70°C durante 20 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.045 g (24%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 152: PREPARACIÓN DE 1-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: La síntesis se realizó como se describe en WO2009/015067. A una solución de DMF (0.600 mL; 7.749 mmoles) en diclorometano (2 mL) enfriado a -15°C se agregó por goteo oxiclورو de fósforo (0.350 mL; 3.748 mmoles). Después de 15 minutos a -15°C, se agregó en porciones 7-fluoroindol (0.497 g; 3.678 mmoles). La mezcla de reacción luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1N hasta pH 8 y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y con una mezcla de metanol en diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 0.078 g de un sólido amarillo. Después de 24 horas, el precipitado en la fase acuosa se filtró para producir 0.264 g de un sólido blanco. El filtrado se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1N hasta pH 12 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0.290 g de un sólido amarillo. Los tres sólidos se mezclaron, se adsorbieron en gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en heptano como eluyente para dar 0.485 g (81%) de 7-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 164 (M+H). ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Etapa 2: Se preparó 7-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 7-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.485 g; 2.973 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.780 g; 3.574 mmoles) y DMAP (0.046 g; 0.377 mmoles) en acetonitrilo (9 mL) para dar 0.687 g (88%) del compuesto deseado como un sólido beige. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.08 (1H, s); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.25-7.43 (2H, m); 1.64 (9H, s).

5 **Etapa 3:** Se preparó 1-(7-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (0.37 mL), 7-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.158 g; 0.600 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (0.499 mmoles) en etanol (0.75 mL), calentada a 70°C durante 20 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.033 g (18%) del compuesto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 153: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

15 Se preparó 1-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.034 g; 0.125 mmoles) y trietilamina (0.013 mL; 0.093 mmoles) en etanol (0.25 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.066 g; 0.251 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.248 mmoles) en etanol (0.25 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.004 g (4%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

20 EJEMPLO 154: PREPARACIÓN DE 1-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

25 Se preparó 1-(7-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.034 g; 0.125 mmoles) y trietilamina (0.013 mL; 0.093 mmoles) en etanol (0.25 mL), 7-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.066 g; 0.251 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.248 mmoles) en etanol (0.25 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.005 g (5%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

EJEMPLO 155: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

30 **Etapa 1:** Se preparó 2-Cloro-1-(5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al método general M a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.695 mmoles), 3-bromopropan-1-ol (0.193 g; 1.389 mmoles) y carbonato de potasio (0.192 g; 1.389 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en diclorometano proporcionó 0.219 g (91%) del compuesto deseado como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na).

40 **Etapa 2:** Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.125g; 0.361 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.554 g; 3.617 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 130°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en diclorometano seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.032 g (19%) del producto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

EJEMPLO 156: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

45 Se preparó 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.067 g; 250 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.250 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.132 g; 0.500 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-metoxipiridin-3-amina (0.500 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 18 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.017 g (9%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 157: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

55 **Etapa 1:** Una mezcla de 6-metoxinicotinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.124 mg; 0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó bajo vacío sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 5-metoxi-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piridin-3-amina la cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ESI/APCI (+): 244 (M+H).

5 Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-io (0.134 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.496 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 18 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 15%) en diclorometano seguido por precipitación de éter dietílico y diclorometano proporcionó 0.025 g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 158: PREPARACIÓN DE 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo

10 Etapa 1: Una mezcla de 4-formilbenzonitrilo (0.131 g; 0.999 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.124 mg; 0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó bajo vacío sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 4-(((5-metoxipiridin-3-il)imino)metil)benzonitrilo el cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ESI/APCI (+): 238 (M+H).

15 Etapa 2: 4-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-oxoetil)benzonitrilo se preparó de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-io (0.134 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.496 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 4-(((5-metoxipiridin-3-il)imino)metil)benzonitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 18 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.132 g (34%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

20 EJEMPLO 159: PREPARACIÓN DE 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

25 Etapa 1: A una solución de tianafteno (0.300 g; 2.235 mmoles) y cloruro de fenilacetilo (0.300 mL; 2.266 mmoles) en dicloroetano (5 mL) enfriado a 0°C se agregó en porciones tricloruro de aluminio (0.894 g; 6.705 mmoles) durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución de sal Rochelle 1M se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (30% a 90%) en heptano proporcionó 0.239 g (42%) de 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 253 (M+H); 275 (M+Na). ESI/APCI(-): 251 (M-H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.78 (1H, d); 8.37 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.5-7.2 (7H, m); 4.30 (2H, s).

30 Etapa 2: Se ha preparado 1-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-bromo-2-feniletanona de acuerdo a 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como el método A y el método B.

Método A.

35 A una solución de 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.396 mmoles) en THF (4 mL) enfriado hasta 0°C se agregó por goteo una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.171 g; 0.455 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (20% a 80%) en heptano proporcionó 0.114 g de una mezcla que contiene 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-bromo-2-feniletanona como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 331,333 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.27 (1H, s); 8.61 (1H, d); 8.11 (1H, d); 7.7-7.1 (7H, m); 7.17 (1H, s) (80% de pureza).

Método B.

45 A una solución de 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-feniletanona (0.108 g; 0.428 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) se agregó bromuro de cobre(II) (0.162 g; 0.725 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (30% a 80%) en heptano proporcionó 0.102 g de una mezcla que contiene 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-bromo-2-feniletanona (misma pureza que en el método A) como un aceite marrón.

50 Etapa 3: Se preparó 1-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general C a partir de 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-bromo-2-feniletanona (0.050 g; 0.151 mmoles), DIPEA (0.052 mL; 0.298 mmoles) y 3-metoxianilina (0.034 mL; 0.303 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), irradiada en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 50%) en heptano seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (20% a 90%) en heptano proporcionó 0.029 g (44% sobre dos Etapas) del producto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 374 (M+H); 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 372 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.51 (1H, s); 8.53 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.6-7.2 (7H, m); 6.94 (1H, t); 6.42 (4H, m); 6.14 (1H, dd); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 160: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)etanona

5 Etapa 1: Se preparó 3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 7-azaindol-3-carboxaldehído (0.500 g; 3.421 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.896 g; 4.105 mmoles) y DMAP (0.042 g; 0.342 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) para dar 0.779 g (92%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

10 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.114 g; 0.423 mmoles) y trietilamina (0.059 mL; 0.423 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.250 g; 1.015 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.846 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.028 g (9%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 161: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanona

15 Etapa 1: Una mezcla de 4-azaindol (0.500 g; 4.223 mmoles), hexametilentetramina (0.890 g; 6.348 mmoles) y ácido acético (3.630 mL; 63.45 mmoles) en agua (9 mL) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 4%) en diclorometano proporcionó 0.550 g (89%) de 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-carbaldehído. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H).

20 Etapa 2: Se preparó 3-formil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-carbaldehído (0.550 g; 3.763 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.986 g; 4.518 mmoles) y DMAP (0.048 g; 0.376 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) para dar 0.802 g (87%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

25 Etapa 3: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.137 g; 0.508 mmoles) y trietilamina (0.071 mL; 0.508 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.300 g; 1.218 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.015 mmoles) en etanol (0.5 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.019 g (5%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 162: PREPARACIÓN DE 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

35 Se preparó 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carbaldehído (0.146 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.112 g (31%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 163: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)etanona

40 Etapa 1: A una solución de pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.400 g; 2.103 mmoles) en diclorometano seco (8 mL) enfriado a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó por goteo solución de hidruro de diisobutilaluminio 1M en diclorometano (4.630 mL; 4.630 mmoles). La reacción se agitó durante 1.5 horas a -78°C tras lo que se dejó calentar hasta -15°C durante 30 minutos. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución de sal Rochelle 1N y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.128 g (41%) de pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetanol como un aceite incoloro. ESI/APCI(+): 149 (M+H).

50 Etapa 2: A una solución de pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetanol (0.128 g; 0.864 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregaron tamices moleculares (4 Å) y dicromato de piridinio (0.488 g; 1.296 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Celite® y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La suspensión roja se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (2% a 20%) en heptano proporcionó 0.064 g (51%) de pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carbaldehído como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 147 (M+H).

55 Etapa 3: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.059 g; 0.219 mmoles) y

trietilamina (0.031 mL; 0.219 mmoles) en etanol (0.5 mL), pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (0.093 g; 0.438 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.438 mmoles) en etanol (0.5 mL), se calentó a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 2) proporcionó 0.020 g (13%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

EJEMPLO 164: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Se preparó 3-formil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 1*H*-indazol-3-carboxaldehído (0.500 g; 3.421 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.896 g; 4.105 mmoles) y DMAP (0.042 g; 0.342 mmoles) en acetonitrilo (8 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (5% a 40%) en heptano proporcionó 0.318 g (38%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Etapa 2: Se preparó 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.174 g; 0.646 mmoles) y trietilamina (0.091 mL; 0.646 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.318 g; 1.291 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.291 mmoles) en etanol (1 mL), se calentó a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.004 g (1%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 165: PREPARACIÓN DE 1-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona

Se preparó 1-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.110 g; 0.408 mmoles) y trietilamina (0.080 mL; 0.574 mmoles) en etanol (0.5 mL), benzo[*b*]tiofen-3-carbaldehído (0.140 g; 0.863 mmoles) y una mezcla de *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetileno)-2-metoxipiridin-4-amina (0.856 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 65°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación de etanol y heptano proporcionó 0.022 g (6%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

EJEMPLO 166: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)etanona

Etapa 1: A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (0.400 g; 3.386 mmoles) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (10 mL) y nitrometano (10 mL) enfriado a 0°C bajo una atmósfera de argón se agregaron dicloro(metoxi)metano (1.544 mL; 16.92 mmoles) y tricloruro de aluminio (1.500 g; 11.25 mmoles) durante 1 hora. Después de la adición, la reacción se desactivó mediante la adición de agua y de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de diclorometano y etanol (9/1, 6x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 0.295 g (60%) de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-carbaldehído el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.01 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.33 (1H, d); 8.00 (1H, d).

Etapa 2: 3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo al procedimiento general F a partir de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-carbaldehído (0.295 g; 2.019 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.529 g; 2.019 mmoles) y DMAP (0.025 g; 0.202 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) para dar 0.411 g (83%) del compuesto deseado como un sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (1H, s); 9.32 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.51 (1H, d); 8.07 (1H, d), 1.69 (9H, s).

Etapa 3: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.246 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano y una precipitación de éter dietílico proporcionó 0.055 g (14%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 167: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)etanona

Etapa 1: A una solución de 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (0.400 g; 3.386 mmoles) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (10 mL) y nitrometano (10 mL) enfriado a 0°C bajo una atmósfera de argón se agregaron dicloro(metoxi)metano (1.544 mL; 16.92 mmoles) y tricloruro de aluminio (1.500 g; 11.25 mmoles) durante 1 hora. Después de la adición, la reacción se desactivó mediante la adición de agua y de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de diclorometano y etanol (9/1, 6x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 0.333 g (67%) de 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-carbaldehído el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.00 (1H, s); 9.29 (1H, s); 8.42 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.53 (1H, d).

Etapa 2: Se preparó 3-formil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo al procedimiento general F a partir de 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-carbaldehído (0.330 g; 2.258 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.591 g; 2.708 mmoles) y DMAP (0.027 g; 0.226 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) para dar 0.374 g (67%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.12 (1H, s); 9.33 (1H, s); 8.77 (1H, s); 8.57 (1H, d); 8.02 (1H, d); 1.63-1.74 (9H, m).

Etapa 3: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.246 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de etilacetato (0% a 100%) en heptano seguido por una segunda purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano y a precipitación de éter dietílico proporcionó 0.056 g (14%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 168: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una suspensión de 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[2,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo (1.000 g; 4.161 mmoles) en dioxano (5 mL) se agregó una solución concentrada de ácido clorhídrico (3.200 mL; 38.40 mmoles). Después de enfriar hasta -5°C, se agregó una solución de nitrito de sodio (0.316 g; 4.580 mmoles) en agua (0.5 mL). La mezcla de reacción negra resultante se agitó a -5°C durante 40 minutos y luego se agregó en porciones a una mezcla de una solución de ácido ortofosfórico 50% (9 mL) y éter dietílico (9 mL) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/solución de hidróxido de sodio 1N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (5% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.431 g (46%) de 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 226 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.12 (1H, s); 4.23 (2H, q); 3.53 (2H, s); 2.85 (2H, t); 2.61 (2H, t); 2.35 (3H, s); 1.28 (3H, s).

Etapa 2: Una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0.110 g; 2.899 mmoles) en éter dietílico (20 mL) se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.580 g; 2.574 mmoles) en éter dietílico (6 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 0.415 g de (6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il)metanol la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

A una solución de (6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il)metanol (crudo; 2.264 mmoles) en diclorometano (18 mL) se agregó una solución de peryodinano de Dess-Martin al 15% en diclorometano (5.700 mL; 2.750 mmoles). Después de 5 horas a temperatura ambiente, se agregó nuevamente una solución de peryodinano de Dess-Martin al 15% en diclorometano (1.000 mL; 0.480 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agregó una solución de hidróxido de sodio 1N. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (5% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.235 g (50% sobre dos Etapas) de 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carbaldehído como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 182 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.87 (1H, s); 8.41 (1H, s); 3.55 (2H, s); 2.86 (2H, m); 2.51 (2H, t); 2.36 (3H, s).

Etapa 3: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazolio (0.117 g; 0.554 mmoles) y trietilamina (0.039 mL; 0.281 mmoles) en etanol (1 mL), 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carbaldehído (0.100 g; 0.552 mmoles) y una mezcla de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.117 g; 0.554 mmoles) en etanol (1 mL,) calentada a 70°C durante 24 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en metanol y por TLC preparativa utilizando 10 % metanol en diclorometano como eluyente y por HPLC preparativa (columna XBridge; método 4) proporcionó 0.023 g (11%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 393 (M+H); 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 391 (M-H).

EJEMPLO 169: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.000 mmoles) en etanol (1 mL), calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por

cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación de éter dietílico proporcionó 0.139 g (37%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 372 (M+H).

EJEMPLO 170: PREPARACIÓN DE 1-(indolin-1-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 5 Etapa 1: A una solución de indolina (0.050 mL; 0.444 mmoles) en diclorometano (5 mL) se agregaron carbonato de potasio (0.262 g; 1.896 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (0.150 mL; 0.952 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2-cloro-1-(indolin-1-il)-2-feniletanona la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 272 (M+H); 294 (M+Na).
- 10 Etapa 2: Una mezcla de 2-cloro-1-(indolin-1-il)-2-feniletanona (crudo; 0.444 mmoles), 3-metoxianilina (0.100 mL, 0.893 mmoles) y DIPEA (0.100 mL, 0.514 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.043 g (27% sobre dos Etapas) del producto deseado como un sólido blanco.
- 15 ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.26 (1H, m); 7.50 (1H, m); 7.17-7.36 (8H, m); 7.03 (1H, m); 6.21-6.27 (2H, m); 5.21 (1H, s); 4.26 (1H, m); 3.92 (1H, m); 3.73 (3H, s); 3.08-3.30 (2H, m).

EJEMPLO 171: PREPARACIÓN DE 1-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 20 Se preparó 1-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.163 g; 0.604 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol, 7-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.277 g; 1.052 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.046 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 48 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano. La purificación adicional por precipitación de diisopropiléter y acetato de etilo proporcionó 0.042 g (11%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 172: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

- 25 Etapa 1: Una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metoxinicotinaldehído (0.139 g; 1.014 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.158 g; 1.031 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 273 (M+H).
- 30 Etapa 2: Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.160 g; 0.593 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.290 g; 1.102 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (1.014 mmoles) en etanol (2 mL), calentada a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 70%) en heptano seguido por precipitación de diclorometano proporcionó 0.043 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).
- 35

EJEMPLO 173: PREPARACIÓN DE 2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona

- 40 Etapa 1: Una solución de *N*-benciliden-2-fluoropiridin-4-amina en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.115 mL; 1.138 mmoles) y 4-amino-2-fluoropiridina (0.130 g; 1.160 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 201 (M+H).
- 45 Etapa 2: Se preparó 2-((2-Fluoropiridin-4-il)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.158 g; 0.586 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.311 g; 1.268 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-2-fluoropiridin-4-amina (1.138 mmoles) en etanol (1.5 mL), calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.035 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ESI/APCI(-): 344 (M-H).

EJEMPLO 174: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-(tetrahidrofurano-3-il)sulfonyl)-1H-indol-3-il)etanona

- 50 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles) en DMF (5 mL) enfriado a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Cloruro de tetrahidrofurano-3-sulfonyl (0.253 g; 1.483 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de
- 55

sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.299 g (100%) de 2-cloro-2-fenil-1-(1-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)etanona como un sólido. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

5 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)etanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-2-fenil-1-(1-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)etanona (0.100 g; 0.248 mmoles) y *m*-anisidina (0.277 mL; 2.474 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 100°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.058 g (48%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

10 EJEMPLO 175: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

15 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles) en DMF (5 mL) enfriado a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregaron cloruro de 1-Metil-1*H*-imidazol-4-sulfonil (0.268 g; 1.484 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.301 g (98%) de 2-cloro-1-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido. ESI/APCI(+): 414 (M+H); 436 (M+Na). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

20 Etapa 2: Se preparó 2-((3-Metoxifenil)amino)-1-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.166 g; 0.402 mmoles) y *m*-anisidina (0.449 mL; 4.011 mmoles) en acetonitrilo (1.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 100°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.058 g (29%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 501 (M+H). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

25 EJEMPLO 176: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

30 Se preparó 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.125 g; 0.381 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.584 g; 3.813 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 130°C durante 15 minutos. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguida por purificación por HPLC preparativa (columna XBridge; método 1) proporcionó 0.022 g (13%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

35 EJEMPLO 177: PREPARACIÓN DE 1-(1-(etilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

40 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles) en DMF (5 mL) enfriado a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregaron cloruro de sulfoniletano (0.141 mL; 1.480 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.247 g (92%) de 2-cloro-1-(1-(etilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

45 Etapa 2: Se preparó 1-(1-(Etilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(etilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.130 g; 0.359 mmoles) y *m*-anisidina (0.402 mL; 3.591 mmoles) en acetonitrilo (1.5 mL), irradiada en un horno de microondas a 100°C durante 45 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.039 g (25%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.15 (1H, s); 8.23 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.62 (2H, d); 7.43 (2H, m); 7.25-7.35 (2H, m); 7.14-7.24 (1H, m); 6.89-6.98 (1H, m); 6.39-6.53 (3H, m); 6.28-6.38 (1H, m); 6.12 (1H, d); 3.68-3.87 (2H, m); 3.63 (3H, s); 1.03 (3H, t).

50 EJEMPLO 178: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

55 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.695 mmoles) en DMF (5 mL) enfriado a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregaron cloruro de mesilo (0.108 mL; 1.395 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua

y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.219 g (86%) de 2-cloro-1-(5-fluoro-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido. ESI/APCI(+): 366 (M+H). ESI/APCI(-): 364 (M-H).

5 Etapa 2; Se preparó 1-(5-Fluoro-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona de acuerdo al procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(5-fluoro-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.130 g; 0.355 mmoles) y m-anisidina (0.398 mL; 3.555 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), irradiada en un horno de microondas a 100°C durante 45 minutos. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.030 g (18%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 453 (M+H). ESI/APCI (-): 451 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.22 (1H, s); 7.85-7.96 (2H, m); 7.62 (2H, d); 7.32 (3H, m); 7.15-7.26 (1H, m); 6.93 (1H, t); 6.39-6.50 (3H, m); 6.27-6.35 (1H, m); 6.13 (1H, d); 3.69 (3H, s); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 179: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

15 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo al procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.248 mmoles) en etanol (0.4 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.158 g; 0.600 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.503 mmoles) en etanol (0.735 mL), calentada a 70°C durante 113 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguida por purificación por TLC preparativa utilizando metanol (5%) en diclorometano como eluyente proporcionó 0.032 g (16%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 406 (M+H); 428 (M+Na). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

EJEMPLO 180: PREPARACIÓN DE 2-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

25 Etapa 1: Una solución de *N*-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-fluoronicotinaldehído (0.131 g; 1.047 mmoles) y 3-metoxianilina (0.120 mL; 1.074 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 4 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

30 Etapa 2: La 2-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.160 g; 0.593 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.281 g; 1.146 mmoles) y una solución de *N*-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina (1.047 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.123 g (31%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

EJEMPLO 181: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(2-metoxipiridin-3-il)etanona

40 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 2-metoxinicotinaldehído (0.141 g; 1.028 mmoles) y 3-metoxianilina (0.122 g; 1.088 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

45 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(2-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.156 g; 0.578 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.294 g; 1.199 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (1.028 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo (30% a 100%) en agua proporcionó 0.105 g (26%) del compuesto deseado como una espuma amarilla. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

EJEMPLO 182: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-(2-morfolinetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

50 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles) en DMF (5 mL) enfriada hasta 0°C, se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregaron 4-(2-bromoetil)morfolina (0.287 g; 1.479 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.198 g (70%) de 2-cloro-1-(1-(2-morfolinetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un aceite. ESI/APCI(+): 383 (M+H); 405 (M+Na). ESI/APCI (-): 381 (M-H).

5 Etapa 2: Se preparó 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-(2-morfolinetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(1-(2-morfolinetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.130 g; 0.261 mmoles) y *m*-anisidina (0.402 mL; 3.591 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 min. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1 % a 10%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 4) proporcionó 0.019 g (15%) del producto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 470 (M+H). ESI/APCI(-): 468 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.95 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.57 (3H, m); 7.15-7.35 (5H, m); 6.92 (1H, t); 6.32 (3H, m); 6.11 (1H, d); 6.02 (1H, d); 4.40 (2H, m); 3.62 (3H, s); 3.52 (4 H, m); 3.37 (2H, m); 2.74 (2H, m); 2.40 (3H, m).

10 EJEMPLO 183: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-(piperidin-4-ilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)etanona

15 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.741 mmoles) en DMF (5 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 0.053 g; 1.333 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregaron 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.471 g; 1.482 mmoles) y DMAP (0.005 g; 0.037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.320 g (78%) de 4-((3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 551 (M+H); 573 (M+Na). ESI/APCI(-): 549 (M-H).

20 Etapa 2: El 4-((3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 4-((3-(2-cloro-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.150 g; 0.272 mmoles) y *m*-anisidina (0.304 mL; 2.724 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 min. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.068 g (39%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 638 (M+H); 660 (M+Na). ESI/APCI(-): 636 (M-H).

25 Etapa 3: Una mezcla de 4-((3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.135 g; 0.212 mmoles), formiato de amonio (0.047 g; 0.741 mmoles) e hidróxido de paladio (0.003 g; 0.021 mmoles) en una mezcla de metanol (1 mL) y THF (0.5 mL) se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 4) proporcionó 0.009 g (8%) de 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-(piperidin-4-ilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 504 (M+H). ESI/APCI(-): 502 (M-H).

EJEMPLO 184: PREPARACIÓN DE 4-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-metoxibenzonitrilo

35 Etapa 1: El 4-(Bencilidenamino)-2-metoxibenzonitrilo se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 4-amino-2-metoxibenzonitrilo (0.148 g; 0.999 mmoles).

40 Etapa 2: El 4-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-metoxibenzonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 1.000 mmoles) y una solución de 4-(bencilidenamino)-2-metoxibenzonitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) y se calentó a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por la purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.100 g (26%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.25 (1H, s a); 8.89 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.65 (2H, d); 7.46 (2H, t); 7.12-7.38 (6H, m); 6.63 (1H, s a); 6.49 (1H, d); 6.24 (1H, d); 3.76 (3H, s).

EJEMPLO 185: PREPARACIÓN DE 1-(5-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

50 Etapa 1: A una solución de (1*H*-indol-5-il)metanol (0.253 g; 1.719 mmoles), trietilamina (0.479 mL; 3.437 mmoles) y DMAP (0.021 g; 0.172 mmoles) en diclorometano (4 mL) se agregó TBDMSCl (0.285 g; 1.891 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de ácido clorhídrico 0.5 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proveer 0.370 g (82%) de 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.95 (1H, s a); 7.39 (1H, s); 7.20-7.31 (2H, m); 6.96 (1H, d); 6.32 (1H, s); 4.67 (2H, s); 3.27 (6H, s); 0.83 (9H, s).

55 Etapa 2: La 1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el

procedimiento general A, a partir de cloruro de α -clorofenilacetilo (0.208 mL; 1.415 mmoles), 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol (0.370 g; 1.415 mmoles) y piridina (0.114 mL; 1.415 mmoles) en tolueno (4 mL) a 55 °C. El sólido obtenido después de la precipitación se recrystalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 0.183 g (31%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

- 5 Etapa 3: La 1-(5-(Hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.100 g; 0.242 mmoles) y 3-metoxianilina (0.541 mL; 4.832 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) irradiada en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.002 g (2%) del producto deseado. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 186: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 El 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.117 g; 0.433 mmoles) y trietilamina (0.061 mL; 0.433 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0.230 g; 0.867 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.867 mmoles) en etanol (1 mL) se calentó a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano proporcionó 0.235 g (57%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 477 (M+H).

- 20 EJEMPLO 187: PREPARACIÓN DE clorhidrato de 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-feniletanona

- 25 A una solución de 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0.235 g; 0.493 mmoles) en dioxano (2 mL) enfriada hasta 0°C se agregó por goteo una solución de cloruro de hidrógeno 4*N* en dioxano (5.000 mL; 20.00 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se filtró y se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo (V) para proporcionar 0.104 (48%) de clorhidrato de 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-feniletanona como un sólido verde. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

EJEMPLO 188: PREPARACIÓN DE 1-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 30 Etapa 1: A una solución de DMF (0.600 mL; 7.749 mmoles) en diclorometano (2 mL) enfriada hasta -15°C se agregó por goteo oxocloruro de fósforo (0.350 mL; 3.755 mmoles). Después de 15 minutos a -15°C, se agregó una solución de 7-metoxi-1*H*-indol (0.498 g; 3.384 mmoles) en diclorometano (1.5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1 *M* y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (50%) en heptano como el eluyente proporcionó 0.346 g (58%) de 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído como un sólido verde. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.31 (1H, s a); 9.92 (1H, s); 8.17 (1H, s); 7.65 (1H, d); 7.14 (1H, t); 6.84 (1H, d); 3.94 (3H, s).

- 40 Se preparó 3-formil-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.346 g; 1.975 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.552 g; 2.529 mmoles) y DMAP (0.032 g; 0.262 mmoles) en acetonitrilo (6 mL) para proporcionar 0.505 g (93%) del producto deseado como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.03 (1H, s); 8.59 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.05 (1H, d); 3.92 (3H, s); 1.61 (9H, s).

- 45 Etapa 3: La 1-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.161 g; 0.597 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol, 3-formil-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.297 g; 1.079 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (1.037 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentado a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.018 g (4%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 189: PREPARACIÓN DE 1-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

- 55 A una solución agitada de clorhidrato de 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-feniletanona (0.086 g; 0.208 mmoles) en THF (2 mL) se agregó trietilamina (0.087 mL; 0.625 mmoles), formaldehído (0.047 mL; 0.625 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (0.132 g; 0.625 mmoles) y una gota de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y una mezcla de metanol y se agregó una solución de hidróxido de amonio al 25% (9/1). El precipitado

se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.030 g (35%) de 1-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.51 (2H, d); 7.27-7.36 (2H, m); 7.18-7.26 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.33-6.44 (1H, m); 6.18-6.32 (3H, m); 6.12 (1H, d); 3.84 (3H, s); 3.61 (3H, s); 3.37-3.51 (2H, m); 2.53-2.75 (4 H, m); 2.32 (3H, s).

EJEMPLO 190: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 7-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.500 g; 3.141 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.910 g; 4.170 mmoles) y DMAP (0.057 g; 0.467 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) para proporcionar 0.790 g (97%) del producto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 260 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.05 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.03 (1H, d); 7.28 (2H, m); 2.54 (3H, s); 1.64 (9 H, s).

Etapa 2: La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazol-3-io (0.145 g; 0.537 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.280 g; 1.080 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.989 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentado a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.019 g (5%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 191: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 3-formil-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído (0.481 g; 3.003 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.786 g; 3.601 mmoles) y DMAP (0.037 g; 0.300 mmoles) en acetonitrilo (7.5 mL) para proporcionar 0.753 g (96%) del compuesto deseado.

Etapa 2: La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazol-3-io (0.135 g; 0.556 mmoles) y trietilamina (0.075 mL; 0.541 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentado a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (55%) en heptano como el eluyente proporcionó 0.058 g (15%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

EJEMPLO 192: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metilpiridin-3-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metilnicotinaldehído (0.126 g; 1.023 mmoles) y 3-metoxianilina (0.125 g; 1.131 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 227 (M+H). ESI/APCI(-): 225 (M-H).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.400 mL; 2.886 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metilpiridin-3-il)metil)anilina (1.023 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentada a 60°C durante 48 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano seguido por precipitación a partir de metanol proporcionó 0.021 g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

EJEMPLO 193: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.545 g; 4.004 mmoles) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (10 mL) y nitrometano (10 mL) enfriada a 0°C, se agregaron dicloro(metoxi)metano (1.825 mL; 20.00 mmoles) y tricloruro de aluminio (1.600 g; 12.00 mmoles) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó por la adición de agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y etanol (9/1). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.503 g (77%) de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído como un sólido marrón. ESI/APCI(-): 163 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.88 (1H, s a); 9.94 (1H, s); 8.57 (1H, d); 8.37- 8.42 (1H, m); 8.40 (1H, s a); 8.18 (1H, dd).

Etapa 2: El 5-fluoro-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído (0.497 g; 3.028 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.793 g; 3.633 mmoles) y DMAP (0.037 g; 0.303 mmoles) en acetonitrilo (7.5 mL) para proporcionar 0.687 g (86%) del

compuesto deseado como un sólido marrón. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.06 (1H, s); 8.89 (1H, s); 8.54 (1H, d); 8.25 (1H, dd); 1.66 (9 H, s).

5 Etapa 3: La 1-(5-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.556 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.264 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.998 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.034 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M+H).

10 EJEMPLO 194: PREPARACIÓN DE 1-(5-((dimetilamino)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

15 Etapa 1: Una solución de 1*H*-indol-5-carbaldehído (1.000 g; 6.889 mmoles), una solución de dimetilamina 2 M en THF (5.170 mL; 10.34 mmoles), ácido acético (2.370 mL; 41.40 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.650 g; 17.22 mmoles) en THF (20 mL) se calentó hasta 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (0% a 12%) en diclorometano proporcionó 0.657 g (55%) de 1-(1*H*-indol-5-il)-*N,N*-dimetilmetanamina. ESI/APCI(+): 175 (M+H).

20 Etapa 2: Al DMF (2 mL) enfriado hasta 0°C se agregó por goteo oxiclورو de fósforo (0.520 mL; 5.579 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de 1-(1*H*-indol-5-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (0.486 g; 2.789 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó por goteo al reactivo de Vilsmeier en frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión se vertió en una mezcla de agua/hielo y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano y etanol (9/1) y con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.365 g (65%) de 5-((dimetilamino)metil)-1*H*-indol-3-carbaldehído. ESI/APCI(+): 203 (M+H).

25 Etapa 3: El 5-((dimetilamino)metil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 5-((dimetilamino)metil)-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.365 g; 1.805 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.473 g; 2.166 mmoles) y DMAP (0.022 g; 0.180 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) para proporcionar 0.112 g (21%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 303 (M+H).

30 Etapa 5: La 1-(5-((Dimetilamino)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol-3-io (0.050 g; 0.185 mmoles) y trietilamina (0.026 mL; 0.188 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-((dimetilamino)metil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.112 g; 0.370 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.369 mmoles) en etanol (0.5 mL) calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (0% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por TLC preparativa utilizando metanol (10%) en diclorometano como el eluyente. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) seguido por la purificación por TLC preparativa utilizando metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (10%) en diclorometano como el eluyente proporcionó 0.001 g (1%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 195: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

40 Etapa 1: A una solución de 5-(metilsulfonyl)indolina (0.450 g; 2.281 mmoles) en dioxano (10 mL) se agregó 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (0.777 g; 3.423 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.210 g (47%) de 5-metilsulfonyl-1*H*-indol como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 196 (M+H); 218 (M+Na). ESI/APCI(-): 194 (M-H).

45 Etapa 2: El 5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento general R a partir de una solución de cloruro de oxalilo (0.107 mL; 1.231 mmoles) en diclorometano (8 mL), DMF (0.095 mL; 1.228 mmoles) y 5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol (0.200 g; 1.024 mmoles). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 0.155 g (84%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 224 (M+H); 246 (M+Na). ESI/APCI(-): 222 (M-H).

50 Etapa 3: A una solución de 5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.155 g; 0.694 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregaron dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.182 g; 0.831 mmoles), DMAP (0.017 g; 0.139 mmoles) y trietilamina (0.116 mL; 0.833 mmoles). Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 100%) en heptano proporcionó 0.198 g (88%) de 3-formil-5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 324 (M+H); 346 (M+Na).

5 Etapa 4: La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo al método general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.093 g; 0.345 mmoles) y trietilamina (0.042 mL; 0.313 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.198 g; 0.612 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.610 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.070 g (26%) del compuesto deseado como un sólido amarillento. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.11 (1H, s); 8.73 (1H, s); 7.70-7.81 (2H, m); 7.67 (2H, d); 7.27-7.38 (2H, m); 7.23 (1H, m); 6.95 (1H, t); 6.35-6.49 (3H, m); 6.16 (2H, m); 3.65 (3H, s); 3.17 (3H, s).

10 EJEMPLO 196: PREPARACIÓN DE 1-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-fenil)amino)-2-feniletanona

15 Etapa 1: A una solución de DMF (0.670 mL; 8.653 mmoles) en diclorometano (2.5 mL) enfriada hasta -15°C se agregó por goteo oxiclورو de fósforo (0.400 mL; 4.291 mmoles). Después de 15 min a -15°C, se agregó una solución de 4-fluoro-1*H*-indol (0.500 g; 3.700 mmoles) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (50%) en heptano como el eluyente proporcionó 0.144 g (24%) de 4-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído como un sólido beige. ESI/APCI(+): 164. ESI/APCI(-): 162 (M-H).

20 Etapa 2: El 4-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 4-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.164 g; 1.005 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.301 g; 1.379 mmoles) y DMAP (0.032 g; 0.261 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) para proporcionar 0.230 g (87%) del producto deseado como un sólido beige. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.08 (1H, s); 8.59 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.46 (1H, dt); 7.22 (1H, t); 1.66 (9H, s).

25 Etapa 3: La 1-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.110 g; 0.408 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 4-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.230 g; 0.874 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.809 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentada a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.021 g (7%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

30 EJEMPLO 197: PREPARACIÓN DE 1-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

35 Etapa 1: El 3-formil-4-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 4-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.400 g; 2.283 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.600 g; 2.749 mmoles) y DMAP (0.030 g; 0.246 mmoles) en acetonitrilo (7 mL) para proporcionar 0.537 g (85%) del producto deseado como un sólido beige. APCI/ESCI(+): 276 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.43 (1H, s); 8.19 (1H, s); 7.77 (1H, d); 7.40 (1H, t); 7.00 (1H, d); 3.98 (3H, s); 1.66 (9H, s).

40 Etapa 2: La 1-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.115 g; 0.426 mmoles) y trietilamina (0.085 mL; 0.610 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-4-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.252 g; 0.915 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.800 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.031 g (10%) del compuesto deseado como una espuma amarilla. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 198: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona

45 Etapa 1: La *N*-Benciliden-3,5-dimetoxianilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.101 mL; 0.999 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.153 g; 0.999 mmoles).

50 Etapa 2: La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.504 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3,5-dimetoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (60%) en heptano como el eluyente seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.016 g (4%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

55 EJEMPLO 199: PREPARACIÓN DE 4-(1-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoetil)benzonitrilo

Etapa 1: Una solución de 4-(((3,5-dimetoxifenil)imino)metil)benzonitrilo en etanol se preparó al calentar una solución de

4-formilbenzocitrilo (0.132 g; 1.007 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.166 g; 1.084 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 267 (M+H). ESI/APCI(-): 265 (M-H).

5 Etapa 2: El 4-(1-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoetil)benzocitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.270 g; 1.101 mmoles) y una solución de 4-(((3,5-dimetoxifenil)imino)metil)benzocitrilo (1.007 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano seguido por precipitación a partir de metanol y agua proporcionó 0.102 g (25%) del compuesto deseado como un polvo amarillo. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H).

EJEMPLO 200: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona

15 La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.264 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3,5-dimetoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (55%) en heptano como el eluyente seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.003 g (1%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

EJEMPLO 201: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona

25 Etapa 1: Una solución de 4-fluorobenzaldehído (0.124 g; 0.999 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente *N*-(4-fluorobenciliden)-3,5-dimetoxianilina la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 2: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.498 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-(4-fluorobenciliden)-3,5-dimetoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado se formó como un sólido beige. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

35 EJEMPLO 202: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se ha preparado de acuerdo con 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como método A y método B.

Método A:

40 Etapa 1: Una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de nicotinaldehído (0.107 g; 0.999 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

45 Etapa 2: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.069 mL; 0.498 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (0.999 mmoles) en una mezcla de etanol (1.5 mL) y diclorometano (1.5 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.010 g (3%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.21 (1H, s a); 8.94 (1H, d); 8.88 (1H, s); 8.40 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.96 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.12-7.27 (2H, m); 6.48 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.74 (1H, s); 3.62 (6H, s).

Método B:

55 Etapa 1: Una mezcla de ácido (piridin-3-il)acético (1.850 g; 10.67 mmoles) en anhídrido acético (1 mL) se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 1 hora y se agregó indol (1.250 g; 10.67 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 20 min y a 105°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

basificó (pH 8) con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.674 g (27%) de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

5 Etapa 2: La 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.570 g; 2.412 mmoles) en THF (17 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.997 g; 2.652 mmoles) en THF (22 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10 %) en diclorometano proporcionó 0.275 g (36%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

10 Etapa 3: Una mezcla de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.050 g; 0.159 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.121 g; 0.793 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 5 minutos. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.019 g (31%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

EJEMPLO 203: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-morfolin-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

20 Etapa 1: A una solución de 6-nitroindol (0.800 g; 4.934 mmoles) en piridina (8 mL) enfriada a 0°C y se agregó anhídrido acético (2.000 mL; 21.16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (40 mL) y THF (40 mL). Se agregaron paladio en carbono al 10% (0.080 g; 0.752 mmoles) y formiato de amonio (2.000 g; 31.72 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano que proporcionó 0.266 g (31%) de 1-(6-amino-1*H*-indol-1-il)etanona como un sólido marrón.

30 Etapa 2: Una mezcla de 1-(6-amino-1*H*-indol-1-il)etanona (0.260 g; 1.493 mmoles), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0.415 g; 1.789 mmoles) y DIPEA (0.766 mL; 4.475 mmoles) en DMF (8 mL) se agitó a 90°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.242 g (80%) de 4-(1*H*-indol-6-il)morfolina como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 203 (M+H). ESI/APCI(-): 201 (M-H).

35 Etapa 3: El 6-morfolin-1*H*-indol-3-carbaldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento general R a partir de una solución de cloruro de oxalilo (0.125 mL; 1.438 mmoles) en diclorometano (8 mL), DMF (0.111 mL; 1.435 mmoles) y 4-(1*H*-indol-6-il)morfolina (0.242 g; 1.197 mmoles). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 0.228 g (83%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 231 (M+H). ESI/APCI(-): 229 (M-H).

40 Etapa 4: A una solución de 6-morfolin-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.228 g; 0.990 mmoles) en diclorometano (15 mL) se agregaron dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.259 g; 1.188 mmoles), DMAP (0.024 g; 0.198 mmoles) y trietilamina (0.165 mL; 1.190 mmoles). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se lavó con una solución de bicarbonato saturada. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 0.308 g (94%) de 3-formil-6-morfolin-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 331 (M+H).

45 Etapa 5: La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-morfolin-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.082 g; 0.304 mmoles) y trietilamina (0.042 mL; 0.303 mmoles) en etanol (2 mL), 3-formil-6-morfolin-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.200 g; 0.605 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.605 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.059 g (22%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.84 (1H, s a); 8.71 (1H, s a); 7.97 (1H, d); 7.62 (2H, d); 7.22 (2H, m); 7.19 (1H, d); 6.90 (2H, m); 6.86 (1H, s a); 6.35 (2H, m); 6.31 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.04 (1H, d); 3.75 (4 H, s a); 3.62 (3H, s); 3.07 (4 H, s a).

55 EJEMPLO 204: PREPARACIÓN DE 2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: A una solución de ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxílico (0.390 g; 2.391 mmoles) en diclorometano (7 mL) se agregaron DIPEA (1.500 mL; 8.589 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.505 g; 2.634 mmoles) y hidroxibenzotriazol (0.406 g; 2.651 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se

agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.266 g; 2.727 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro de amonio saturada, una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0.360 g (73%) de *N*-metoxi-*N*-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxamida como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Etapa 2: A una solución de *N*-metoxi-*N*-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxamida (0.360 g; 1.746 mmoles) en THF (10 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de aluminio y litio (0.075 g; 1.976 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó una solución reguladora de ácido cítrico (pH 5) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó con acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0.190 g (74 %) de imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbaldehído como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 148 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.09 (1H, s); 9.02 (1H, s); 8.69 (1H, s); 8.28 (1H, d); 7.39 (1H, d).

Etapa 3: Una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-ilmetil)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbaldehído (0.124 g; 0.843 mmoles) y 3-metoxianilina (0.101 mL; 0.901 mmoles) en etanol (2 mL) a 60°C durante 20 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Etapa 4: La 2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.120 g; 0.445 mmoles) y trietilamina (0.080 mL; 0.574 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.250 g; 1.019 mmoles) y una solución de *N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-ilmetil)-3-metoxianilina (0.843 mmoles) en etanol (2.5 mL) y se calentó a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó 0.055 g (16%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

EJEMPLO 205: PREPARACIÓN DE 2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: La 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 6-(dimetilamino)nicotinaldehído (0.150 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

Etapa 2: La 2-(6-(Dimetilamino)piridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.026 g (6%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

EJEMPLO 206: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(2-metoxipiridin-5-il)etanona

Etapa 1: la 3-metoxi-*N*-((2-metoxipiridin-5-il)metil)anilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 2-metoxipiridin-5-carbaldehído (0.138 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(2-metoxipiridin-5-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((2-metoxipiridin-5-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.093 g (24%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 207: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de 5-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metoxinicotinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) en etanol (0.25 mL) a 45°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H).

Etapa 2: La 1-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato

de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metileno)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.095 g (23%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

EJEMPLO 208: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

La 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metilthiazol-3-ilo (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metileno)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.053 g (13%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M+H).

EJEMPLO 209: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de *N,N*-dimetiletanolamina (2.000 g; 22.44 mmoles) en éter dietílico (100 mL) enfriada hasta 0°C se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (1.910 mL; 24.68 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar 4.460 g (97%) de clorhidrato de 2-(dimetilamino)etilmetansulfonato.

Etapa 2: A una solución de 3,5-dimetoxianilina (2.500 g; 16.32 mmoles) en NMP (12 mL) se agregó metantolato de sodio (2.290 g; 32.64 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución de fosfato de sodio monobásico saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 1.400 g (62%) de 3-amino-5-metoxifenol como un aceite naranja. ESI/APCI(+): 140 (M+H).

Etapa 3: A una solución de 3-amino-5-metoxifenol (0.500 g; 3.593 mmoles) en DMF (25 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de sodio en porciones (60% de dispersión en aceite mineral; 0.316 g; 7.925 mmoles) seguido por clorhidrato de 2-(dimetilamino)etilmetansulfonato (0.731 g; 3.593 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (2% a 20%) en diclorometano proporcionó 0.264 g (35%) de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxianilina como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 211 (M+H).

Etapa 4: Una mezcla de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.150 g; 0.556 mmoles) y 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxianilina (0.117 g; 0.556 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (2% a 20%) en diclorometano seguido por la purificación por TLC preparativa utilizando metanol (10%) en diclorometano como el eluyente proporcionó 0.005 g (18%) de 2-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.90 (1H, s a); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.27 (2H, m); 7.19 (3H, m); 6.33 (1H, d); 5.97-6.17 (3H, m); 5.71 (1H, s a); 3.89 (2H, m); 3.61 (3H, s); 2.55 (2H, m); 2.18 (6H, s).

EJEMPLO 210: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 2-(*tert*-butoxi)etanol (2.220 mL; 16.92 mmoles) en diclorometano (50 mL) enfriada a 0°C se agregaron trietilamina (2.820 mL; 20.31 mmoles), cloruro de tosilo (3.870 g, 20.31 mmoles) y DMAP (0.413 g; 3.381 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de cloruro de amonio saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 3.930 g (85%) de 4-metilbencensulfonato de 2-(*tert*-butoxi)etilo como un aceite incoloro. ESI/APCI(+): 295 (M+Na).

Etapa 2: A una solución de 2-cloro-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.139 g; 0.483 mmoles) en THF (4 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 0.035 g; 0.870 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 4-metilbencensulfonato de 2-(*tert*-butoxi)etilo (0.263 g; 0.966 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.085 g (45%) de 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona como un aceite naranja. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Etapa 3: La 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.085 g; 0.219 mmoles) y *m*-anisidina (0.245 mL; 2.188 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.066 g (64%) de 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 475 (M+H); 497 (M+Na). ESI/APCI(-): 473 (M-H).

EJEMPLO 211: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

La 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona (0.066 g; 0.139 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3.000 mL; 12.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se neutralizó con carbonato de potasio y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.007 g (11%) de 1-(6-fluoro-1-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.95 (1H, s a); 8.14 (1H, m); 7.63 (2H, d); 7.51 (1H, d); 7.23-7.35 (2H, m); 7.19 (1H, m); 7.07 (1H, t); 6.91 (1H, t); 6.31-6.46 (3H, m); 6.11 (1H, d); 6.04 (1H, d); 4.99 (1H, s a); 4.30 (2H, m); 3.78 (2H, m); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 212: PREPARACIÓN DE 2-((5-etoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 1.690 g; 42.21 mmoles) en DMF (15 mL) enfriada hasta 0°C se agregó etanol (2.460 mL; 42.21 mmoles) por goteo. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se agregó 3,5-dibromopiridina (5.000 g; 21.11 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (30% a 100%) en heptano proporcionó 1.920 g (45%) de 3-bromo-5-etoxipiridina como un aceite. ESI/APCI(+): 202, 204 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-bromo-5-etoxipiridina (1.000 g; 4.949 mmoles), sulfato de cobre(II) pentahidratado (0.238 g; 0.990 mmoles) y una solución de hidróxido de amonio al 25% (7.620 mL; 49.49 mmoles) se colocó en un recipiente sellado y se calentó a 140°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano proporcionó 0.357 g (52%) de 5-etoxipiridin-3-amina como un aceite naranja. ESI/APCI(+): 139 (M+H). ESI/APCI(-): 137 (M-H).

Etapa 3: La *N*-benciliden-5-etoxipiridin-3-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 5-etoxipiridin-3-amina (0.138 g; 0.999 mmoles).

Etapa 4: La 2-((5-Etoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-etoxipiridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.090 g (24%) del compuesto deseado como un sólido verde. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

EJEMPLO 213: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-isopropoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 1.690 g; 42.21 mmoles) en DMF (15 mL) enfriada a 0°C se agregó isopropanol por goteo (3.230 mL; 42.21 mmoles). Después de 30 min a 0°C, se agregó 3,5-dibromopiridina (5.000 g; 21.11 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano proporcionó 1.210 g (26%) de 3-bromo-5-isopropoxipiridina como un aceite. ESI/APCI(+): 216, 218 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-bromo-5-isopropoxipiridina (1.000 g; 4.628 mmoles), sulfato de cobre(II) pentahidratado (0.223 g; 0.926 mmoles) y una solución de hidróxido de amonio al 25% (7.130 mL; 46.28 mmoles) se colocó en un recipiente sellado y se calentó a 140°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano proporcionó 0.243 g (34%) de 5-isopropoxipiridin-3-amina como un aceite naranja. ESI/APCI(+): 153 (M+H).

Etapa 3: La *N*-Benciliden-5-isopropoxipiridin-3-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 5-isopropoxipiridin-3-amina (0.152 g; 0.999 mmoles).

5 Etapa 4: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-isopropoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-isopropoxipiridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.045 g (12%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 386 (M+H). ESI/APCI(-): 384 (M-H).

EJEMPLO 214: PREPARACIÓN DE 2-((5-etilpiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

10 Etapa 1: Una solución de *N*-benciliden-5-etilpiridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.102 mL; 1.008 mmoles) y 3-amino-5-etilpiridina (0.117 g; 0.958 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 16 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 211 (M+H).

15 Etapa 2: La 2-((5-Etilpiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.126 g; 0.467 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.250 g; 1.019 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-etilpiridin-3-amina (0.958 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. La purificación por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo (0% a 100%) en agua proporcionó 0.051 g (15%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 356 (M+H). ESI/APCI(-): 354 (M-H).

EJEMPLO 215: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5- metoxipirazin-2-il)etanona

20 Etapa 1: La 3-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metil)anilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (0.138 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

25 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.142 g (36%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

30 EJEMPLO 216: PREPARACIÓN DE 2-(6-etoxipiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: A una solución de *N*-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-etoxinicotinaldehído (0.153 g; 1.012 mmoles) y 3-metoxianilina (0.114 mL; 1.012 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 16 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

35 Etapa 2: La 2-(6-Etoxipiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.143 g; 0.530 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.273 g; 1.113 mmoles) y una solución de *N*-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina (1.012 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 45%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.058 g (14%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

EJEMPLO 217: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(4-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

45 Etapa 1: El 3-formil-4-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 4-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.250 g; 1.571 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.445 g; 2.039 mmoles) y DMAP (0.030 g; 0.246 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) para producir 0.392 g (96%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.06 (1H, s); 8.59 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.33 (1H, t); 7.17 (1H, s); 2.76 (3H, s); 1.66 (9H, s).

50 Etapa 2: La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(4-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.137 g; 0.508 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-4-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.277 g; 1.068 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.989 mmoles) en etanol (1.5 mL) calentada a 60°C durante 48 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.046 g (13%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

EJEMPLO 218: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: La *N*-Benciliden-6-metoxipirazin-2-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 6-metoxipirazin-2-amina (0.125 g; 0.999 mmoles).

5 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-6-metoxipirazin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.048 g (13%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.02 (1H, s a); 8.72 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.76 (1H, s); 7.67 (2H, d); 7.45 (1H, d); 7.31-7.38 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.13-7.28 (3H, m); 6.39 (1H, d); 3.60 (3H, s).

EJEMPLO 219: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona y 2-((3-etoxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

15 Etapa 1: A una solución de 3-amino-5-metoxifenol (0.447 g; 3.214 mmoles) en DMF (20 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de sodio en porciones (60% de dispersión en aceite mineral; 0.282 g; 7.050 mmoles). Después de la adición de una solución de 4-metilbencensulfonato de 2-(*tert*-butoxi)etilo (0.875 g; 3.213 mmoles) en DMF (3 mL), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.241 g de 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (contaminada con 3-etoxi-5-metoxianilina) como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

20 Etapa 2: La 2-((3-(2-(*tert*-Butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.120 g; 0.445 mmoles), 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.106 g; 0.445 mmoles) y trietilamina (0.124 mL; 0.890 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 30 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano como el eluyente proporcionó 0.054 g (26%) de 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 473 (M+H); 495 (M+Na). ESI/APCI(-): 471 (M-H).

30 La 2-((3-etoxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona también se aisló después de la purificación por columna instantánea en gel de sílice descrita anteriormente. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.008 g del compuesto puro como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.90 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.25-7.35 (2H, m); 7.11-7.24 (3H, m); 6.32 (1H, d); 5.97-6.13 (3H, m); 5.69 (1H, s); 3.87 (2H, c); 3.60 (3H, s); 1.24 (4 H, t).

EJEMPLO 220: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 La 2-((3-(2-(*tert*-Butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.054 g; 0.114 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3.000 mL; 12.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua, se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.009 g (19%) de 2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.13 (1H, s a); 8.89 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.47 (1H, d); 7.25-7.33 (2H, m); 7.14-7.25 (3H, m); 6.32 (1H, d); 6.07 (1H, d); 6.05 (2H, s a); 5.72 (1H, s); 4.77 (1H, t); 3.78-3.90 (2H, m); 3.63-3.69 (2H, m); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 221: PREPARACIÓN DE 2-((5,6-dimetoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

45 Etapa 1: A una solución de metóxido de sodio (0.215 g; 3.980 mmoles) en metanol (13 mL) se agregó 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (0.500 g; 2.652 mmoles). Después de 5.5 h a temperatura ambiente, se agregó metóxido de sodio (0.215 g; 3.980 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó metóxido de sodio (0.215 g; 3.980 mmoles) otra vez. Después de 4.5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.467 g (96%) de 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina como un polvo amarillo. ESI/APCI(+): 185 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.69 (1H, s); 7.94 (1H, s); 4.02 (3H, s); 3.93 (3H, s).

50 Etapa 2: A una suspensión de 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina (0.463 g; 2.514 mmoles) en agua (9 mL) se agregó ácido acético (0.500 mL; 8.734 mmoles). Después de la adición en porciones de ditionito de sodio (1.670 g; 9.562 mmoles), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo/solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.111 g (29%) de 5,6-dimetoxipiridin-3-amina como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 155 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.03 (1H, s); 6.65 (1H, s); 4.72 (2H, s a); 3.70 (6H, m).

5 Etapa 3: Una solución de *N*-benciliden-5,6-dimetoxipiridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.067 mL; 0.661 mmoles) y 5,6-dimetoxipiridin-3-amina (0.101 g; 0.655 mmoles) en etanol (1.3 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

10 Etapa 4: La 2-((5,6-dimetoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.090 g; 0.334 mmoles) y trietilamina (0.045 mL; 0.325 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.193 g; 0.787 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5,6-dimetoxipiridin-3-amina (0.655 mmoles) en etanol (1.3 mL) y se calentó a 70°C durante 65 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) seguido por recristalización a partir de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.006 g (2%) del producto deseado como un polvo rosa. ESI/APCI(+): 388 (M+H); 410 (M+Na). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.16 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, m); 7.30 (1H, d); 7.17-7.26 (6H, m); 7.05 (1H, s); 6.11 (2H, m); 3.67 (6H, d).

EJEMPLO 222: PREPARACIÓN DE 2-((6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

20 Etapa 1: A una solución de dimetilamina 2 M en THF (6.250 mL; 12.50 mmoles) se agregó 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (0.471 g; 2.500 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo brillante crudo se disolvió en metanol (20 mL). Se agregó paladio en carbono (0.030 g, 0.282 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas y la masa retenida en el filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.337 g (81%) de 3-metoxi-*N*²,*N*²-dimetilpiridina-2,5-diamina. ESI/APCI(+): 168 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 3-metoxi-*N*²,*N*²-dimetilpiridina-2,5-diamina (0.167 g; 0.999 mmoles) en metanol (0.25 mL) se agitó a 45° C durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo presión reducida para dar *N*⁵-benciliden-3-metoxi-*N*²,*N*²-dimetilpiridina-2,5-diamina cuantitativamente el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 256 (M+H).

30 Etapa 3: La 2-((6-(Dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*⁵-benciliden-3-metoxi-*N*²,*N*²-dimetilpiridina-2,5-diamina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por cristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 0.046 g (12%) del compuesto deseado como un sólido marrón claro. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

EJEMPLO 223: PREPARACIÓN DE 2-((6-etoxi-5-metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

40 Etapa 1: A una solución de etóxido de sodio al 21% en etanol (2.000 mL; 5.357 mmoles) se agregó 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (0.500 g; 2.652 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0.476 g de 2-etoxi-3-metoxi-5-nitropiridina como una espuma marrón la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 199 (M+H).

45 Etapa 2: A una suspensión de 2-etoxi-3-metoxi-5-nitropiridina (0.250 g; 1.261 mmoles) en etanol (8.5 mL) enfriada hasta 0°C se agregó una solución de ácido clorhídrico 2 N (6.600 mL; 13.20 mmoles). Después de la adición de zinc (1.800 g; 27.53 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/solución de hidróxido de sodio 1 N y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.168 g (72% durante dos etapas) de 6-etoxi-5-metoxipiridin-3-amina como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 169 (M+H); 191 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.02 (1H, s); 6.65 (1H, s); 4.68 (2H, s a); 4.15 (2H, c); 3.69 (3H, s); 1.25 (3H, t).

55 Etapa 3: Una solución de *N*-benciliden-6-etoxi-5-metoxipiridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.100 mL; 0.942 mmoles) y 6-etoxi-5-metoxipiridin-3-amina (0.164 g; 0.975 mmoles) en etanol (2 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Etapa 4: La 2-((6-etoxi-5-metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el

procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.134 g; 0.497 mmoles) y trietilamina (0.067 mL; 0.483 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.287 g; 1.170 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-6-etoxi-5-metoxipiridin-3-amina (0.942 mmoles) en etanol (2 mL) y se calentó a 70°C durante 65 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por recristalización a partir de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.018 g (5%) del producto deseado como un polvo rosa. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.16 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.63 (2H, m); 7.46 (1H, d); 7.20-7.29 (6H, m); 7.04 (1H, s); 6.10 (2H, s); 4.09 (2H, q); 3.69 (3H, s); 1.22 (3H, t).

EJEMPLO 224: PREPARACIÓN DE 2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

La 2-((5-Metoxipiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-metoxipiridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de etanol y éter dietílico proporcionó 0.092 g (24%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

EJEMPLO 225: PREPARACIÓN DE 4-(1-((3-metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-oxoetil)benzonitrilo

El 4-(1-((3-Metoxifenil)amino)-2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-oxoetil)benzonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 4-(((3-metoxifenil)imino)metil)benzonitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de etanol proporcionó 0.176 g (43%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 226: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxi-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)-2-feniletanona

Etapa 1:

A una solución de metilamina 2 M en THF (6.250 mL; 12.500 mmoles) se agregó 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (0.471 g; 2.500 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo brillante crudo se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó paladio en carbono (0.030 g, 0.282 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas y la masa retenida en el filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.172 g (45%) de 3-metoxi-*N*²-metilpiridina-2,5-diamina. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de benzaldehído (0.114 mL; 1.123 mmoles) y 3-metoxi-*N*²-metilpiridina-2,5-diamina (0.172 g; 1.123 mmoles) en metanol (0.25 mL) se agitó a 45° C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente *N*⁵-benciliden-3-metoxi-*N*²-metilpiridin-2,5-diamina la cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 242 (M+H).

Etapa 3: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxi-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.151 g; 0.562 mmoles) y trietilamina (0.079 mL; 0.562 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.275 g; 1.121 mmoles) y una solución de *N*⁵-benciliden-3-metoxi-*N*²-metilpiridin-2,5-diamina (1.123 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por cristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 227: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución del ácido 3-amino-5-metoxibenzoico (2.500 g; 14.96 mmoles) en etanol (30 mL) enfriada a 0°C se agregó cloruro de tionilo por goteo (1.500 mL; 20.68 mmoles) durante 15 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 5-amino-2-clorobenzoato de etilo crudo como un aceite marrón. Una suspensión de hidruro de aluminio y litio (2.200 g; 57.99 mmoles) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0°C y se agregó lentamente una solución de 5-amino-2-clorobenzoato de etilo (14.50 mmoles) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se desactivó por la adición lenta de una solución de sal de Rochelle 1 N. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 1.670 g (75%) de (3-amino-5-metoxifenil)metanol como un

sólido blanco. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Etapa 2: Una solución de 3-(bencilidenamino)-5-metoxifenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante la noche. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 342 (M+H).

Etapa 3: La 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-(bencilidenamino)-5-metoxifenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.060 g (15%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.10 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.64 (2H, d); 7.47 (1H, d); 7.29 (2H, t); 7.12-7.25 (3H, m); 6.41 (1H, s); 6.22-6.32 (2H, m); 6.12 (1H, s); 6.09 (1H, d); 4.97 (1H, s a); 4.30 (2H, d); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 228: PREPARACIÓN DE 2-((3-((dimetilamino)metil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.500 g; 3.264 mmoles) en diclorometano (30 mL) se agregó trietilamina (0.635 mL; 4.581 mmoles) seguido por cloruro de mesilo (0.278 mL, 3.592 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución de dimetilamina 2 M en THF (2.000 mL; 4.000 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (2% a 15%) en diclorometano proporcionó 0.192 g (32%) de 3-((dimetilamino)metil)-5-metoxianilina como un aceite. ESI/APCI(+): 180 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.170 g; 0.630 mmoles) y 3-((dimetilamino)metil)-5-metoxianilina (0.102 g; 0.567 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol/hidróxido de amonio al 25% (9/1) (2% a 20%) en diclorometano proporcionó 0.032 g (13%) de 2-((3-((dimetilamino)metil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.89 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.64 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.24-7.24 (5H, m); 6.39 (1H, s); 6.24-6.34 (2H, m); 6.03-6.13 (2H, m); 3.61 (3H, s); 3.21 (2H, s); 2.09 (6H, s).

EJEMPLO 229: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona

La 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó bajo presión reducida para proporcionar 0.249 g (61%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

EJEMPLO 230: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3,5-dimetoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por la purificación por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizó un gradiente de acetonitrilo (30% a 100%) en agua. La purificación adicional por cristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado como cristales claros. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

EJEMPLO 231: PREPARACIÓN DE 1-(6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 6-metoxi-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.088 g; 0.500 mmoles) y carbonato de cesio (0.652 g; 2.000 mmoles) en DMSO (2.5 mL) se agregó yodometano (0.062 mL; 1.000 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo (V) para proporcionar 0.063 g (66%) de 6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído como un sólido gris. ESI/APCI(+): 191 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.07 (1H, s); 7.97 (1H, d); 7.29 (1H, s); 7.01 (1H, d); 4.17 (3H, s); 3.89 (3H, s).

Etapa 2: La 1-(6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.042 g; 0.158 mmoles) y trietilamina (0.022 mL; 0.158 mmoles) en etanol (0.35 mL), 6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.060

g; 0.315 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.315 mmoles) en etanol (0.35 mL) y se calentó a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.042 g (32%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

5 EJEMPLO 232: PREPARACIÓN DE 2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de *N*-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metilen)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído (0.127 g; 1.023 mmoles) y 3-metoxianilina (0.119 mL; 1.056 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na).

- 10 Etapa 2: La 2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.141 g; 0.523 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 1.072 mmoles) y una solución de *N*-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metilen)-3-metoxianilina (1.023 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 24 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano. La purificación adicional por precipitación a partir de acetato de etilo seguido por precipitación a partir de una mezcla de acetonitrilo, agua y DMF proporcionó 0.085 g (22%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 233: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

- 20 Etapa 1: Una solución de *N*-((6-isopropoxipiridin-3-il)metilen)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-isopropoxinictinaldehído (0.156 g; 0.944 mmoles) y 3-metoxianilina (0.109 mL; 0.966 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

- 25 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo al protocolo general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.136 g; 0.504 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.267 g; 1.089 mmoles) y una solución de *N*-((6-isopropoxipiridin-3-il)metilen)-3-metoxianilina (0.944 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 60°C durante 120 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.084 g (21%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

- 30 EJEMPLO 234 : PREPARACIÓN DE 2-((5-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 35 Etapa 1: Una mezcla de 6-bromopiridinol (2.000 g; 11.49 mmoles), clorodifluoroacetato de sodio (2.630 g; 17.24 mmoles) y carbonato de potasio (3.180 g; 22.99 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) se colocó en un tubo sellado y se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano como el eluyente proporcionó 0.393 g (15%) de 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 224,226 (M+H).

- 40 Etapa 2: Una mezcla de 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (0.500 g; 2.232 mmoles), sulfato de cobre(II) pentahidratado (0.107 g; 0.446 mmoles) y una solución de hidróxido de amonio al 25% (3.440 mL; 22.32 mmoles) se colocó en el tubo sellado y se calentó a 150°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 0.291 g (81%) de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 161 (M+H). ESI/APCI(-): 159 (M-H).

- 45 Etapa 3: Una solución de *N*-benciliden-5-(difluorometoxi)piridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (0.160 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

- 50 Etapa 4: La 2-((5-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.018 g (6%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.20 (1H, s a); 8.89 (1H, s); 8.17 (1H, d); 8.11 (1H, d); 7.65 (3H, d); 7.48 (1H, d); 7.41 (1H, t); 7.26- 7.37 (2H, m); 7.17-7.26 (3H, m); 7.08 (1H, d); 7.02 (1H, s); 6.21 (1H, d).

EJEMPLO 235: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: Una mezcla de 5-fluoro-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.050 g; 0.305 mmoles), carbonato de cesio (0.397 g; 1.218 mmoles) y yoduro de metilo (0.038 mL; 0.609 mmoles) en DMSO (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 0.027 g (50%) de 5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído como un sólido beige. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Etapa 2: La 1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.020 g; 0.076 mmoles) y trietilamina (0.011 mL; 0.076 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.027 g; 0.152 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.152 mmoles) en etanol (0.5 mL) y se calentó a 70°C durante 60 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano seguido por precipitación a partir de acetonitrilo proporcionó 0.010 g (17%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.92 (1H, dd); 7.80 (1H, d); 7.61 (2H, d); 7.42-7.52 (1H, m); 7.29-7.39 (2H, m); 7.18-7.29 (1H, m); 6.95 (1H, t); 6.52-6.60 (1H, m); 6.39-6.48 (1H, m); 6.34 (2H, s a); 6.15 (1H, d); 4.29 (3H, s); 3.56 (3H, s).

EJEMPLO 236: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-(metilamino)piridin-3-il)etanona

Etapa 1: La 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)-*N*-metilpiridin-2-amina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 6-(metilamino)nicotinaldehído (0.136 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-(metilamino)piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)-*N*-metilpiridin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 12%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 12%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de etanol proporcionó 0.006 g (2%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 237: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona

La 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para proporcionar 0.312 g (76%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.55 (1H, s); 8.21 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.53 (1H, t); 7.33-7.43 (1H, m); 6.96 (1H, t); 6.62 (1H, d); 6.46 (1H, d); 6.33-6.42 (2H, m); 6.14-6.22 (1H, m); 4.22 (3H, s); 3.87 (3H, s); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 238: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.118 g; 0.438 mmoles) y trietilamina (0.062 mL; 0.438 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.140 g; 0.874 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)metil)anilina (0.876 mmoles) en etanol (1 mL) se calentó a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.209 g (56%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 412 (M+H).

EJEMPLO 239: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazin-2-il)etanona

Etapa 1: La 3-metoxi-*N*-(pirazin-2-il)metil)anilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de pirazin-2-carbaldehído (0.108 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles). ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirazin-2-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.046 g (13%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

EJEMPLO 240: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo

Etapa 1: A una solución de 3-formil-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (0.100 g; 0.584 mmoles) en DMSO (3 mL) se agregó carbonato de potasio (0.330 g; 2.388 mmoles) y yoduro de metilo (0.073 mL; 1.167 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua y el precipitado se filtró. El sólido rosa se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.083 g (77%) de 3-formil-1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Etapa 2: El 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.133 g; 0.493 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.7 mL), 3-formil-1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo (0.179 g; 0.987 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.985 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 24 horas. El precipitado formado durante la reacción se filtró. El sólido se recrystalizó a partir de éter dietílico y se lavó con metanol para proporcionar 0.230 g (59%) del compuesto deseado como un sólido amarillo brillante. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 241: PREPARACIÓN DE 2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

La 2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-6-metoxipirazin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.049 g (13%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 374 (M+H).

EJEMPLO 242: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipiridin-2-il)amino)-2-feniletanona

La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipiridin-2-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.045 g; 0.143 mmoles) y 2-amino-6-metoxipiridina (0.089 g; 0.717 mmoles) en acetonitrilo (0.6 mL) y se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 20 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano seguido por recrystalización a partir de acetato de etilo y heptano proporcionó 0.020 g (39%) del producto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.99 (1H, s a); 8.71 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.65 (2H, m); 7.44 (1H, d); 7.1-7.35 (7H, m); 6.41 (1H, d); 6.30 (1H, d); 5.86 (1H, d); 3.54 (3H, s).

EJEMPLO 243: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

La 2-((3-(Hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-(bencilidenamino)-5-metoxifenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.187 g (45%) del compuesto deseado como un sólido amarillo claro. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

EJEMPLO 244: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.077 g (18%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.83 (1H, d); 8.38-8.50 (1H, m); 8.14 (1H, d); 7.96 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.53 (1H, t); 7.30-7.44 (2H, m); 6.68 (1H, d); 6.49 (1H, d); 5.97 (2H, d); 5.77 (1H, s); 4.26 (3H, s); 3.60 (6H, s).

EJEMPLO 245: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una solución de 6-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina en etanol se preparó al calentar una solución de nicotinaldehído (0.107 g; 0.999 mmoles) y 6-metoxipirazin-2-amina (0.125 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245

g; 0.999 mmoles) y una solución de 6-metoxi-*N*-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.005 g (1%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 360 (M+H). ESI/APCI(-): 358 (M-H).

EJEMPLO 246: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0.210 g; 5.553 mmoles) en THF (20 mL) enfriada a 0°C se agregó por goteo una solución de ácido 6-fluoro-1*H*-indazol-3-carboxílico (0.500 g; 2.776 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se agregó una solución de sal de Rochelle. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-fluoro-1*H*-indazol-3-il)metanol como un sólido blanco crudo. ESI/APCI(+): 167 (M+H).

Una solución de (6-fluoro-1*H*-indazol-3-il)metanol (0.207 g; 1.25 mmoles) en diclorometano (15 mL) tuvo óxido de manganeso(IV) (1.080 g; 12.46 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró a través de una almohadilla de celite. El sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.153 g (34% durante las dos etapas) de 6-fluoro-1*H*-indazol-3-carbaldehído como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 165 (M+H). ESI/APCI(-): 163 (M-H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-fluoro-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.150 g; 0.914 mmoles), carbonato de cesio (1.190 g; 3.652 mmoles) y yoduro de metilo (0.114 mL; 1.831 mmoles) en DMSO (7.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 0.105 g (65%) de 6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído como un sólido beige. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Etapa 3: 1-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazolio (0.079 g; 0.295 mmoles) y trietilamina (0.041 mL; 0.295 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.105 g; 0.589 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.589 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano seguido por precipitación a partir de acetonitrilo proporcionó 0.054 g (23%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ESI/APCI(-): 388 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.13 (1H, dd); 7.74 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.18-7.40 (4 H, m); 6.93 (1H, t); 6.49-6.60 (1H, m); 6.42 (1H, d); 6.26-6.37 (2H, m); 6.14 (1H, d); 4.22 (3H, s); 3.61 (3H, s).

EJEMPLO 247: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una solución de (3-metoxi-5-((piridin-3-ilmetil)amino)fenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de nicotinaldehído (0.107 g; 0.999 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-((piridin-3-ilmetil)amino)fenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico y diclorometano proporcionó 0.150 g (39%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.23 (1H, s a); 8.85-8.98 (2H, m); 8.41 (1H, d); 8.18 (1H, d); 7.98 (1H, d); 7.50 (1H, d); 7.34 (1H, dd); 7.15-7.29 (2H, m); 6.38-6.50 (2H, m); 6.31 (1H, s a); 6.20 (1H, d); 6.16 (1H, s); 5.02 (1H, t); 4.32 (2H, d); 3.65 (3H, s).

EJEMPLO 248: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una solución de (3-metoxi-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metoxinicotinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La 2-((3-(Hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.081 g (19%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ¹H RMN

(DMSO-*d*₆) δ 12.17 (1H, s a); 8.88 (1H, s); 8.47 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.85 (1H, dd); 7.48 (1H, d); 7.20 (2H, m); 6.74 (1H, d); 6.41 (1H, s); 6.23-6.37 (2H, m); 6.05-6.18 (2H, m); 5.00 (1H, t); 4.31 (2H, d); 3.77 (3H, s); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 249: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

5 Etapa 1: A una solución de 6-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)pirazin-2-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-metoxinicotinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y 6-metoxipirazin-2-amina (0.125 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

10 Etapa 1: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 6-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)pirazin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.137 g (30%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.08 (1H, s a); 8.76 (1H, s); 8.50 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.80-7.94 (2H, m); 7.73 (1H, s); 7.46 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.12-7.26 (2H, m); 6.80 (1H, d); 6.39 (1H, d); 3.79 (3H, s); 3.60 (3H, s).

EJEMPLO 250: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

20 La 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazol-3-ilo (0.132 g; 0.489 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.262 g; 0.995 mmoles) y una solución de (3-(bencilideno)amino)-5-metoxifenil)metanol (0.974 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (40% a 80%) en heptano seguido por la purificación por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizó un gradiente de acetonitrilo (0% a 90%) en agua proporcionó 0.032 g (8%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

EJEMPLO 251: PREPARACIÓN DE 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonitrilo

30 Etapa 1: A una solución de 3-formil-1*H*-imidazol-6-carbonitrilo (0.250 g; 1.461 mmoles) en DMSO (7 mL) se agregó carbonato de potasio (0.817 g; 5.911 mmoles) y yoduro de metilo (0.185 mL; 2.958 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua y el precipitado se filtró. El sólido rosa se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.247 g de 3-formil-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonitrilo crudo (contaminado con 3-formil-2-metil-2*H*-indazol-6-carbonitrilo). ESI/APCI(+): 186 (M+H).

35 Etapa 2: El 3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazol-3-ilo (0.070 g; 0.259 mmoles) y trietilamina (0.050 mL; 0.359 mmoles) en etanol (0.3 mL), 3-formil-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonitrilo (0.095 g; crudo) y una solución de *N*-bencilideno-3-metoxianilina (0.488 mmoles) en etanol (0.5 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. El precipitado formado durante la reacción se filtró, se lavó con etanol y agua y se secó. El sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) para proporcionar 0.064 g (11% durante las dos etapas) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

EJEMPLO 252: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-feniletanona

45 La 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metilthiazol-3-ilo (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.268 g; 1.018 mmoles) y una solución de *N*-bencilideno-6-metoxipirazin-2-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.056 g (15%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

50 EJEMPLO 253: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona

Etapa 1: Una solución de (3-metoxi-5-(((5-metoxipirazin-2-il)metil)amino)fenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (0.138 g; 0.999 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

55 Etapa 2: La 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de

acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-(((5-metoxipirazin-2-il)metil)amino)fenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.089 g (21%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.75 (1H, s); 8.49 (1H, s); 8.23 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.47 (1H, d); 7.12-7.28 (2H, m); 6.40 (1H, s); 6.26-6.36 (2H, m); 6.18-6.25 (1H, m); 6.15 (1H, s); 5.01 (1H, t); 4.31 (2H, d); 3.84 (3H, s); 3.64 (3H, s).

EJEMPLO 254: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

Etapa 1: Una mezcla de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.066 g; 0.452 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.069 g; 0.451 mmoles) en etanol (0.4 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 3-metoxi-5-((pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)amino)fenil)metanol el cual se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-ilo (0.061 g; 0.226 mmoles) y trietilamina (0.032 mL; 0.231 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.111 g; 0.453 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-((pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)amino)fenil)metanol (0.451 mmoles) en etanol (0.5 mL) y se calentó a 70°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.019 g (10%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

EJEMPLO 255: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

Etapa 1: Una mezcla de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.066 g; 0.452 mmoles) y 6-metoxipirazin-2-amina (0.057 g; 0.456 mmoles) en etanol (0.4 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina la cual se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-ilo (0.061 g; 0.226 mmoles) y trietilamina (0.032 mL; 0.231 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.111 g; 0.453 mmoles) y una solución de 6-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina (0.452 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por un gradiente de metanol (0% a 12%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.004 g (2%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 399 (M+H). ESI/APCI(-): 397 (M-H).

EJEMPLO 256: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una mezcla de 3-amino-5-metoxifenol (1.860 g; 13.37 mmoles), carbonato de cesio (8.710 g; 26.73 mmoles) y 2-bromoetanol (1.040 mL; 14.70 mmoles) en DMF (40 mL) se agitó a 60°C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 100%) en diclorometano proporcionó 0.749 g (30%) de 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

Etapa 2: El 2-(3-Metoxi-5-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanol se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 6-metoxinicotinaldehído (0.069 g; 0.503 mmoles) y 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol (0.092 g; 0.502 mmoles).

Etapa 3: La 2-((3-(2-Hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.123 g; 0.501 mmoles) y una solución de 2-(3-metoxi-5-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)fenoxi)etanol (0.502 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.011 g (5%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 448 (M+H). ESI/APCI(-): 446 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.17 (1H, s a); 8.90 (1H, s); 8.46 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.84 (1H, d); 7.47 (1H, d); 7.13-7.28 (2H, m); 6.75 (1H, d); 6.37 (1H, d); 6.09 (1H, d); 6.05 (2H, s a); 5.73 (1H, s);

4.79 (1H, t); 3.84 (2H, s a); 3.77 (3H, s); 3.65 (2H, s a); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 257: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona

5 Etapa 1: El 2-(3-metoxi-5-(((5-metoxipirazin-2-il)metileno)amino)fenoxi)etanol se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (0.069 g; 0.500 mmoles) y 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol (0.092 g; 0.502 mmoles).

10 Etapa 2: La 2-((3-(2-hidroxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-4-metil-1H-imidazol-3-il) (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.123 g; 0.501 mmoles) y una solución de 2-(3-metoxi-5-(((5-metoxipirazin-2-il)metileno)amino)fenoxi)etanol (0.500 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.008 g (3%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H RMN (DMSO- *d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.76 (1H, s); 8.48 (1H, s); 8.23 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.47 (1H, d); 7.20 (2H, s a); 6.36 (1H, d); 6.21 (1H, d); 6.05 (2H, s a); 5.75 (1H, s); 4.79 (1H, t); 3.84 (5H, m); 3.55-3.71 (5H, m).

EJEMPLO 258: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

20 Etapa 1: Una mezcla de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.066 g; 0.452 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.069 g; 0.450 mmoles) en etanol (0.4 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 3,5-dimetoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetileno)anilina la cual se utilizó sin purificación adicional.

25 Etapa 2: La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-4-metil-1H-imidazol-3-il) (0.061 g; 0.226 mmoles) y trietilamina (0.032 mL; 0.231 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.111 g; 0.453 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetileno)anilina (0.450 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 4) proporcionó 0.003 g (1%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

EJEMPLO 259: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona

35 Etapa 1: Una mezcla de 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (0.138 g; 0.999 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.153 g; 0.999 mmoles) en etanol (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó bajo presión reducida sobre óxido de fósforo(V) para dar cuantitativamente 3,5-dimetoxi-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)metileno)anilina la cual se utilizó sin purificación adicional.

40 Etapa 2: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-4-metil-1H-imidazol-3-il) (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)metileno)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (25% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano/heptano (3/3/4) como el eluyente seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 4) proporcionó 0.009 g (2%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 260: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona

50 La (5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-4-metil-1H-imidazol-3-il) (0.101 g; 0.374 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-fluoro-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.194 g; 0.737 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)metileno)anilina (0.724 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.120 g (41%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

55 EJEMPLO 261: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

La 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.084 g; 0.311 mmoles) y trietilamina (0.065 mL; 0.466 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.177 g; 0.672 mmoles) y una solución de (3-(bencilidenamino)-5-metoxifenil)metanol (0.655 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano seguido por la purificación por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo (20% a 80%) en agua proporcionó 0.053 g (20%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.25 (1H, s a); 8.93 (1H, s); 7.82 (1H, dd); 7.63 (1H, d); 7.48 (1H, dd); 7.29 (1H, t); 7.16 (1H, t); 7.05 (1H, dt); 6.40 (1H, s); 6.29 (1H, d); 6.26 (1H, s); 6.11 (1H, s); 6.07 (1H, d); 4.98 (1H, t); 4.29 (2H, d); 3.62 (3H, s).

EJEMPLO 262: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona

La 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.133 g; 0.493 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.253 g; 0.961 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metil)anilina (0.933 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.146 g (39%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

EJEMPLO 263: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 2-(3-(Bencilidenamino)-5-metoxifenoxi)etanol se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de benzaldehído (0.102 mL; 1.004 mmoles) y 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol (0.183 g; 0.999 mmoles).

Etapa 2: La 2-((3-(2-Hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de 2-(3-(bencilidenamino)-5-metoxifenoxi)etanol (0.999 mmoles) en etanol (1.5 mL) y se calentó a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.031 g (7%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 432 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.14 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.46-7.56 (1H, m); 7.16-7.43 (5H, m); 6.54 (1H, d); 6.44 (1H, d); 5.95 (2H, s a); 5.74 (1H, s); 4.78 (1H, s a); 4.27 (3H, s); 3.81 (2H, m); 3.53-3.70 (5H, m).

EJEMPLO 264: Separación de enantiómeros de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona conduciendo a (-)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona y (+)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona.

La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona (0.054 g) se separó en sus enantiómeros y se purificó por HPLC preparativa (columna ChiralPak; método 6). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0.021 g del enantiómero que se eluyó más rápido (*t*_r = 6.7 min; ee > 98%) y 0.020 g del enantiómero que se eluyó más lento (*t*_r = 12.1 min; ee = 96%).

EJEMPLO 265: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-2-il)etanona

Etapa 1: La 3-metoxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)anilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de picolinaldehído (0.107 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 3 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por cristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 0.013 g (4%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

EJEMPLO 266: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-4-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: El 4-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de 1*H*-indol-4-carbaldehído (0.435 g; 2.997 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.786 g; 3.601 mmoles) y DMAP (0.037 g; 0.303 mmoles) en acetonitrilo (7.5 mL) para proporcionar 0.654 g (89%) del compuesto deseado como un aceite marrón. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 10.26 (1H, s); 8.41 (1H, d); 7.92 (1H, d); 7.88 (1H, d); 7.57 (1H, t); 7.34 (1H, d); 1.65 (9H, s).

Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-4-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 4-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 3 días. Purificación

por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 4) proporcionó 0.051 g (14%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 357 (M+H). ESI/APCI(-): 355 (M-H).

EJEMPLO 267: PREPARACIÓN DE 1-(1-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

5 Etapa 1: A una solución de 1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.201 g; 1.375 mmoles), carbonato de potasio (0.218 g; 1.577 mmoles) y yoduro de litio (0.095 g; 0.710 mmoles) en NMP (3 mL) se agregó 2-(2-cloroetoxi)tetrahydro-2*H*-pirano (0.210 mL; 1.422 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 35%) en heptano proporcionó 0.145 g (38%) de 1-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído como un aceite amarillo pálido.

15 Etapa 2: La 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1*H*-indazol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metilazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.050 mL; 0.359 mmoles) en etanol (0.7 mL), 1-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.145 g; 0.529 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.483 mmoles) en etanol (1.2 mL) y se calentó a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 30%) en heptano proporcionó 0.138 g (59%) del producto deseado como un aceite amarillo (80% de pureza). ESI/APCI(+): 486 (M+H).

20 Etapa 2: A una solución de 2-((3-metoxifenil)amino)-2-fenil-1-(1-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1*H*-indazol-3-il)etanona (0.138 g; 0.284 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 N (0.150 mL; 0.150 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.022 g (36%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

25 EJEMPLO 268: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1- metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

30 La 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.352 mmoles), trietilamina (0.057 mL; 0.423 mmoles) y 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.107 g; 0.423 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 130°C durante 15 min y a 150°C durante 1 hora. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.151 g (88%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 487 (M+H), 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

EJEMPLO 269: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 La 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.150 g; 0.308 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10.00 mL; 40.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en diclorometano proporcionó 0.032 g (24%) de 2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.94 (1H, s a); 8.17 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.55 (1H, d); 7.11-7.37 (5H, m); 6.35 (1H, d); 5.91-6.08 (3H, m); 5.72 (1H, s a); 4.79 (1H, s a); 3.90 (3H, s); 3.83 (2H, m); 3.61 (5H, m).

EJEMPLO 270: PREPARACIÓN DE acetato de 3-metoxi-5-((2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)bencilo

45 Etapa 1: A una solución de (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.300 g; 1.958 mmoles), trietilamina (0.817 mL; 5.894 mmoles) y DMAP (0.024 g; 0.196 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agregó por goteo anhídrido acético (0.184 mL; 1.965 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.314 g (82%) de acetato de 3-amino-5-metoxibencilo como un aceite. ESI/APCI(+): 196 (M+H).

50 Etapa 2: El acetato de 3-metoxi-5-((2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)bencilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-cloro-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.080 g; 0.282 mmoles), trietilamina (0.078 mL; 0.564 mmoles) y acetato de 3-amino-5-metoxibencilo (0.110 g; 0.564 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.057 g (46%) del compuesto deseado como un sólido naranja. ESI/APCI(+): 443 (M+H); 465 (M+Na).

EJEMPLO 271: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1- metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

A una solución de acetato de 3-metoxi-5-((2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletíl)amino)bencilo (0.057 g; 0.129 mmoles) en una mezcla de THF (1.5 mL) y metanol (1.5 mL) se agregó carbonato de potasio (0.036 g; 0.258 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una conexión de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.020 g (38%) de 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.92 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.54 (1H, d); 7.11-7.35 (5H, m); 6.39 (1H, s); 6.29 (1H, d); 6.24 (1H, s); 6.12 (1H, s); 5.99 (1H, d); 4.99 (1H, t); 4.29 (2H, d); 3.90 (3H, s); 3.62 (3H, s).

10 EJEMPLO 272: PREPARACIÓN DE 1-(isoquinolin-4-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

La 1-(isoquinolin-4-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), isoquinolin-4-carbaldehído (0.157 g, 0.999 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.002 g (1%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 369 (M+H). ESI/APCI(-): 367 (M-H).

EJEMPLO 273: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilpiridin-3-il)etanona

Etapas 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metilpiridin-3-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-metilnicotinaldehído (0.105 g; 0.867 mmoles) y 3-metoxianilina (0.111 mL; 0.983 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

Etapas 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metilpiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.130 g; 0.482 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.230 g; 0.938 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metilpiridin-3-il)metil)anilina (0.867 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.029 g (9%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

EJEMPLO 274: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipiridin-2-il)etanona

Etapas 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipiridin-2-il)metil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-metoxipicolinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y *m*-anisidina (0.112 mL; 1.000 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante la noche. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 243 (M+H); 265 (M+Na).

Etapas 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipiridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipiridin-2-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico y heptano proporcionó 0.139 g (36%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.07 (1H, s a); 8.71 (1H, d); 8.22 (1H, d); 8.15 (1H, d); 7.53 (1H, d); 7.46 (1H, d); 7.33 (1H, dd); 7.12-7.25 (2H, m); 6.92 (1H, t); 6.28-6.45 (3H, m); 6.01-6.17 (2H, m); 3.75 (3H, s); 3.63 (3H, s).

45 EJEMPLO 275: PREPARACIÓN DE 2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapas 1: A una solución de clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (1.000 g; 5.967 mmoles) en agua (3 mL) enfriada a 0°C se agregó nitrito de sodio (0.553 g; 8.015 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetona. El sólido se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con THF para proporcionar el ácido 4-nitrosomorfolin-3-carboxílico como una espuma amarillo claro la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Etapas 2: Una solución del ácido 4-nitrosomorfolin-3-carboxílico (5.967 mmoles) en THF (25 mL) enfriada hasta 0°C se agregó una solución de trifluoroanhídrido acético (0.850 mL; 6.018 mmoles) por goteo en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se agitó con carbonato de potasio. El sólido se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,7-dihidro-4*H*-[1,2,3]oxadiazol[4,3-*c*][1,4]oxazin-8-io-3-olato como una cera marrón claro la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ESI/APCI (+):

143 (M+H).

5 Etapa 3: A una solución de 6,7-dihidro-4*H*-[1,2,3]oxadiazol[4,3-*c*][1,4]oxazin-8-*io*-3-olato (5.967 mmoles) en xileno (20 mL) se agregó propiolato de etilo (0.650 mL; 6.414 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 5 horas. Se agregó propiolato de etilo (0.500 mL, 4.934 mmoles) otra vez y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (50%) en heptano como el eluyente proporcionó 0.638 g (55% durante 3 etapas) de 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. ESI/APCI (+): 197 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 6.55 (1H, s); 4.80 (1H, s), 4.28 (2H, c); 4.18 (1H, t); 4.08 (2H, t); 1.27 (3H, t).

10 Etapa 4: Una solución de 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-carboxilato de etilo (0.327 g; 1.667 mmoles) en THF (5 mL) se enfrió a -78°C y se agregó hidruro de aluminio y litio (0.100 g; 2.635 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después de la adición de sulfato de magnesio, se continuó agitando durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.245 g (95%) de (6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-*il*)metanol como un aceite amarillo. ESI/APCI (+): 155 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 5.97 (1H, s); 4.99 (1H, t); 4.75 (2H, s); 4.36 (1H, d); 4.02 (4 H, s).

20 Etapa 5: A una solución de (6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-*il*)metanol (0.237 g; 1.537 mmoles) en dicloroetano (12 mL) se agregó dióxido de manganeso (1.210 g; 13.92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1H y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El sólido se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.201 g (86%) de 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-carbaldehído como un sólido naranja. ESI/APCI (+): 153 (M+H).

25 Etapa 6: Una solución de *N*-((6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-*il*)metileno)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-carbaldehído (0.102 g; 0.670 mmoles) y 3-metoxianilina (0.078 mL; 0.690 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

30 Etapa 7: La 2-(6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-*il*)-1-(1*H*-indol-3-*il*)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metilthiazol-3-*io* (0.089 g; 0.330 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.193 g; 0.787 mmoles) y una solución de *N*-((6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-*il*)metileno)-3-metoxianilina (0.670 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.087 g (32%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

35 EJEMPLO 276: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-*il*)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipiridin-3-*il*)etanona

Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipiridin-3-*il*)metileno)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-metoxinicotinaldehído (0.137 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.119 mL; 1.056 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 243 (M+H).

40 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-*il*)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(5-metoxipiridin-3-*il*)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metilthiazol-3-*io* (0.138 g; 0.512 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 1.060 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((5-metoxipiridin-3-*il*)metileno)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de metanol proporcionó 0.065 g (17%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

EJEMPLO 277: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-*il*)etanona

50 Etapa 1: Una solución de (3-((4-fluorobencilideno)amino)-5-metoxifenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de 4-fluorobenzaldehído (0.114 g; 0.919 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.130 g; 0.849 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 18 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 260 (M+H).

55 Etapa 2: La 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-*il*)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metilthiazol-3-*io* (0.130 g; 0.482 mmoles) y trietilamina (0.085 mL; 0.610 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.220 g; 0.897 mmoles) y una solución de (3-((4-fluorobencilideno)amino)-5-metoxifenil)metanol (0.849 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 24 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (40% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de

sílice utilizando isopropanol (2.5%) en diclorometano como el eluyente proporcionó 0.051 g (15%) del compuesto deseado como una espuma amarilla. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

EJEMPLO 278: PREPARACIÓN DE 5-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)picolinonitrilo

5 Etapa 1: A una solución de 6-bromonicotinaldehído (0.500 g; 2.688 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó cianuro de cobre(I) (0.361 g; 4.031 mmoles) y la mezcla se calentó a 120°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una almohadilla de celite. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano para producir 0.161 g (45%) de 5-formilpicolinonitrilo como un sólido rosa. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.21 (1H, s); 9.19 (1H, s); 8.33 (1H, dd); 7.90 (1H, d); 7.27 (1H, s).

Etapa 2: El 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)picolinonitrilo se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 5-formilpicolinonitrilo (0.132 g; 0.999 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles).

15 Etapa 3: El 5-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)picolinonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-(((3-metoxifenil)imino)metil)picolinonitrilo (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 3 días. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (42%) en heptano como el eluyente proporcionó 0.049 g (12%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

EJEMPLO 279: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona

25 Etapa 1: Una solución de 3-metoxi-*N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilen)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (0.175 g; 0.999 mmoles) y *m*-anisidina (0.112 mL; 1.000 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante la noche. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 281 (M+H).

30 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilen)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano seguido por precipitación a partir de diclorometano y heptano proporcionó 0.125 g (29%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.28 (1H, s a); 9.07 (1H, s); 8.96 (1H, s); 8.27 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.50 (1H, d); 7.16-7.29 (2H, m); 6.96 (1H, t); 6.67 (1H, d); 6.41-6.52 (2H, m); 6.36 (1H, d); 6.16 (1H, d); 3.65 (3H, s).

35 EJEMPLO 280: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

40 La 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de 2-(3-(bencilidenamino)-5-metoxifenoxi)etanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.025 g (6%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.19 (1H, s a); 8.90 (1H, s); 8.13 (1H, dd); 7.62 (2H, d); 7.12-7.35 (5H, m); 7.05 (1H, t); 6.34 (1H, d); 5.96-6.11 (3H, m); 5.71 (1H, s); 4.78 (1H, t); 3.83 (2H, m); 3.64 (2H, m); 3.60 (3H, s).

45 EJEMPLO 281: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridazin-3-il)etanona

50 Etapa 1: Una mezcla de 3-metilpiridazina (1.830 mL; 20.03 mmoles), benzaldehído (4.080 mL; 40.8 mmoles) y cloruro de zinc (0.546 g; 4.006 mmoles) se calentó a 150°C durante 2.5 h en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 2.820 g (77%) de 3-estirilpiridazina como un sólido marrón claro. ESI/APCI(+): 183 (M+H).

55 Etapa 2: Una mezcla de 3-estirilpiridazina (0.600 g; 3.293 mmoles), peryodato de sodio (1.410 g; 6.592 mmoles) y una solución de tetraóxido de osmio al 2.5% en *tert*-butanol (4.500 mL; 0.494 mmoles) en una mezcla de acetona (6 mL), *tert*-butanol (6 mL) y agua (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano proporcionó 0.264 g (74%) de piridazin-3-carbaldehído como un sólido

marrón claro. ESI/APCI(+): 109 (M+H).

Etapa 3: Una solución de 3-metoxi-*N*-(piridazin-3-ilmetil)anilina en etanol se preparó al calentar una solución de piridazin-3-carbaldehído (0.108 g; 0.999 mmoles) y *m*-anisidina (0.112 mL; 1.000 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante la noche. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+):214 (M+H).

- 5 **Etapa 4:** La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(piridazin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(piridazin-3-ilmetil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.080 g (22%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.22 (1H, s a); 9.11 (1H, d); 8.83 (1H, s); 8.12 (1H, m); 7.78 (1H, m); 7.66 (1H, dd); 7.50 (1H, d); 7.16-7.30 (2H, m); 6.96 (1H, t); 6.68 (1H, d); 6.39 (3H, m); 6.17 (1H, d); 3.65 (3H,s).

EJEMPLO 282: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 15 La 2-((3-(Hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.259 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-(bencilidenamino)-5-metoxifenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.080 g (20%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.08 (1H, s a); 8.87 (1H, d); 7.98 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.22-7.33 (2H, m); 7.12-7.22 (1H, m); 7.03-7.11 (1H, m); 6.96-7.03 (1H, m); 6.41 (1H, s); 6.22-6.32 (2H, m); 6.07-6.17 (2H, m); 4.97 (1H, t); 4.30 (2H, d); 3.62 (3H, s); 2.47 (3H, s).

EJEMPLO 283: PREPARACIÓN DE 2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

- 25 La 2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.042 g; 0.134 mmoles) y 2,6-dimetoxi-4-piridinamina (0.103 g; 0.668 mmoles) en acetonitrilo (0.6 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 30 min, a 120°C durante 15 min y a 130°C durante 35 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano proporcionó 0.021 g (41%) del producto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.16 (1H, s a); 8.88 (1H, d); 8.15 (1H, d); 7.61 (2H, m); 7.45 (1H, d); 7.1-7.35 (7H, m); 6.13 (1H, d); 5.85 (2H, s); 3.69 (6H, s).

EJEMPLO 284: PREPARACIÓN DE 2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona

- 35 **Etapa 1:** Una solución de (3-metoxi-5-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de 6-fluoronicotinaldehído (0.098 g; 0.809 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.124 g; 0.810 mmoles) en etanol (0.7 mL) a 60°C durante 24 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 257 (M+H).

- 40 **Etapa 2:** La 2-((3-(Hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.110 g; 0.408 mmoles) y trietilamina (0.080 mL; 0.574 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.210 g; 0.856 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino)fenil)metanol (0.809 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 15%) en acetato de etilo. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en acetato de etilo proporcionó 0.056 g (17%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

EJEMPLO 285: PREPARACIÓN DE 2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

Etapa 1: Una solución de *N*-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-fluoronicotinaldehído (0.125 g; 0.999 mmoles) y *m*-anisidina (0.112 mL; 1.000 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante la noche. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+):231 (M+H).

- 50 **Etapa 2:** La 2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.161 g (43%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H). ¹H RMN (DMSO-

d_6) δ 12.26 (1H, s a); 8.95 (1H, d); 8.78 (1H, s); 8.43 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.91 (1H, d); 7.50 (1H, d); 7.15-7.29 (2H, m); 6.96 (1H, t); 6.58 (1H, d); 6.40-6.50 (2H, m); 6.27 (1H, d); 6.16 (1H, d); 3.65 (3H, s).

5 EJEMPLO 286 : Separación de enantiómeros de 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona que da lugar a (-)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona y (+)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

La 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona (0.064 g) se separó en sus enantiómeros y se purificó por HPLC preparativa (Columna ChiralPak; método 6). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0.015 g del enantiómero que se eluyó más rápido (t_r = 9.7 min; ee = 90%) y 0.013 g del enantiómero que se eluyó más lento (t_r = 12.5 min; ee = 96%).

10 EJEMPLO 287: Separación de enantiómeros de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona que da lugar a (-)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona y (+)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

15 La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona (0.029 g) se separó en sus enantiómeros y se purificó por HPLC preparativa (Columna ChiralPak; método 7). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0.008 g del enantiómero que se eluyó más rápido (t_r = 9.3 min; ee = 98%) y 0.008 g del enantiómero que se eluyó más lento (t_r = 12.9 min; ee = 94%).

EJEMPLO 288: Separación de enantiómeros de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona que da lugar a (-)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona y (+)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

20 La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g) se separó en sus enantiómeros y se purificó por HPLC preparativa (Columna ChiralPak; método 7). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0.016 g del enantiómero que se eluyó más rápido (t_r = 8.1 min; ee = 96%) y 0.012 g del enantiómero que se eluyó más lento (t_r = 17.9 min; ee = 96%).

EJEMPLO 289: PREPARACIÓN DE 2-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona

25 Etapa 1: Una solución de 2-metilbenzo[*d*]oxazol (1.020 g; 7.661 mmoles) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (1.230 g; 10.32 mmoles) en DMF (8 mL) se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.170 g (81%) de 2-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-*N,N*-dimetiletanamina como un sólido marrón. ESI/APCI (+): 189 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.64 (1H, d); 7.42 (1H, d); 7.38 (1H, d); 7.19 (1H, t); 7.09 (1H, t); 5.00 (1H, d); 2.95 (6H, s).

30 Etapa 2: A una solución de 2-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-*N,N*-dimetiletanamina (0.233 g; 1.238 mmoles) en THF (3.8 mL) se calentó a 45°C se agregó una solución de peryodato de sodio 1 M en agua (3.800 mL; 3.800 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 25%) en heptano proporcionó 0.079 g (43%) de benzo[*d*]oxazol-2-carbaldehído como un aceite amarillo ESI/APCI (+): 148 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9.92 (1H, s); 8.02 (1H, d); 7.93 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.56 (1H, t).

35 Etapa 3: Una solución de *N*-(benzo[*d*]oxazol-2-ilmetileno)-3-metoxianilina en etanol se preparó al calentar una solución de benzo[*d*]oxazol-2-carbaldehído (0.100 g; 0.680 mmoles) y 3-metoxianilina (0.078 mL; 0.698 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 5 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

40 Etapa 4: La 2-(Benzo[*d*]oxazol-2-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-ilo (0.095 g; 0.352 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.189 g; 0.771 mmoles) y una solución de *N*-(benzo[*d*]oxazol-2-ilmetileno)-3-metoxianilina (0.680 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de metanol proporcionó 0.028 g (10%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

EJEMPLO 290: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

50 La 2-((3-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazol-3-ilo (0.095 g; 0.352 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.502 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.195 g; 0.752 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetileno)anilina (0.704 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano proporcionó 0.034 g (12%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

EJEMPLO 291: PREPARACIÓN DE 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0.500 g; 3.065 mmoles) en THF (20 mL) se agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.359 g; 3.680 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.180 g; 6.155 mmoles) y piridina (0.500 mL; 6.195 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.225 g (36%) de *N*-metoxi-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Etapa 2: A una solución de *N*-metoxi-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (0.100 g; 0.485 mmoles) en THF (5 mL) enfriada a 0°C se agregó una solución de cloruro de bencilmagnesio 1 M en THF (1.450 mL; 1.450 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se desactivó por adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20%) en heptano proporcionó 0.052 g (45%) de 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 238 (M+H). ESI/APCI(-): 236 (M-H).

Etapa 3: La 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-bromo-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-feniletanona (0.080 g; 0.337 mmoles) en THF (3.5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.140 g; 0.371 mmoles) en THF (4.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20%) en heptano proporcionó 0.092 g (86%) de 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-bromo-2-feniletanona como un sólido amarillo.

Etapa 4: La 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-bromo-2-feniletanona (0.044 g; 0.114 mmoles) y *m*-anisidina (0.127 mL; 1.134 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.004 g (9%) del compuesto deseado como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 359 (M+H).

EJEMPLO 292: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

La 2-((3-(2-Hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.259 g; 0.999 mmoles) y una solución de 2-(3-(bencilidenamino)-5-metoxifenoxi)etanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 1) proporcionó 0.012 g (3%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.09 (1H, s a); 8.89 (1H, d); 7.98 (1H, d); 7.62 (2H, d); 7.22-7.36 (2H, m); 7.13-7.22 (1H, m); 7.03-7.11 (1H, m); 6.95-7.03 (1H, m); 6.32 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.05 (2H, s a); 5.71 (1H, s); 4.78 (1H, t); 3.83 (2H, m); 3.62-3.71 (2H, m); 3.61 (3H, s); 2.48 (3H, s).

EJEMPLO 293: PREPARACIÓN DE 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona

La 2-((3-metoxifenil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.126 g; 0.467 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.241 g; 0.929 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.875 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 98 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano proporcionó 0.055 g (16%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

EJEMPLO 294: PREPARACIÓN DE 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona

Etapa 1: Una solución de (3-(((6-fluoropiridin-3-il)metil)amino)-5-metoxifenil)metanol en etanol se preparó al calentar una solución de 6-fluoronicotinaldehído (0.110 g; 0.879 mmoles) y (3-amino-5-metoxifenil)metanol (0.140 g; 0.914 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 5 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI (+): 261 (M+H).

Etapa 2: La 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.121 g; 0.448 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.235 g; 0.958 mmoles) y una solución de (3-(((6-fluoropiridin-3-il)metil)amino)-5-metoxifenil)metanol (0.879 mmoles)

en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 4%) en diclorometano proporcionó 0.038 g (11 %) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

5 EJEMPLO 295: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

10 La 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metilthiazol-3-io (0.126 g; 0.467 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.259 g; 0.984 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-((piridin-3-ilmetil)amino)fenil)metanol (0.953 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 96 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.100 g (26%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

EJEMPLO 296: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona

15 La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metilthiazol-3-io (0.125 g; 0.463 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.260 g; 1.060 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-*N*-((6-metoxipiridin-3-il)metil)anilina (0.912 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 16 horas. El 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.127 g; 0.518 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.008 g (2%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H).

25 EJEMPLO 297: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxiethyl)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona

Etapa 1: Una solución de 2-(3-metoxi-5-((pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)amino)fenoxi)etanol en etanol se preparó al calentar una solución de pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído (0.073 g; 0.499 mmoles) y 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol (0.092 g; 0.502 mmoles) en etanol (1 mL) a 60°C durante 6 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 312 (M+H).

30 Etapa 2: La 2-((3-(2-hidroxiethyl)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-4-metilthiazol-3-io (0.067 g; 0.248 mmoles) y trietilamina (0.035 mL; 0.252 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.123 g; 0.501 mmoles) y una solución de 2-(3-metoxi-5-((pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)amino)fenoxi)etanol (0.499 mmoles) en etanol (0.5 mL) y se calentó a 70°C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.010 g (4%) del compuesto deseado un sólido marrón claro. ESI/APCI(+): 457 (M+H). ESI/APCI(-): 455 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.10 (1H, s a); 8.80 (1H, s a); 8.61 (1H, d); 8.19 (1H, d); 7.61 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.08-7.29 (3H, m); 6.82 (1H, t); 6.65 (1H, s); 6.29 (2H, s); 6.10 (2H, s); 5.75 (1H, s); 4.81 (1H, t); 3.85 (2H, m); 3.67 (2H, m); 3.63 (3H, s).

40 EJEMPLO 298: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

45 Etapa 1: 1-(7-Metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 7-metilindol (0.500 g; 3.811 mmoles) en diclorometano (16 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (5.790 mL; 5.790 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (0.762 mL; 5.718 mmoles) en diclorometano (16 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.320 g (34%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H).

50 Etapa 2: La 2-bromo-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.200 g; 0.802 mmoles) en THF (5.5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.332 g; 0.882 mmoles) en THF (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.314 g (99%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

55 Etapa 3: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.120 g; 0.366 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.280 g; 1.828 mmoles) en acetonitrilo (1.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 5 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.042 g (29%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como

un sólido blanco. ESI/APCI(+): 401 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.08 (1H, s a); 8.88 (1H, d); 7.98 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.23-7.34 (2H, m); 7.18 (1H, d); 7.03-7.12 (1H, m); 6.96-7.03 (1H, m); 6.34 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.06 (2H, d); 5.71 (1H, m); 3.61 (6H, s); 2.48 (3H, s).

EJEMPLO 299: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

5 Etapa 1: A una solución de ácido fenilacético (0.500 g; 3.672 mmoles) en diclorometano (7 mL) se agregó una solución de 1*H*-benzotriazol (1.360 g; 11.42 mmoles) y cloruro de tionilo (0.294 mL; 4.053 mmoles) en diclorometano (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y una solución de carbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0.812 g (93%) de 1-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-feniletanona como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.27 (1H, d); 8.12 (1H, d); 7.65 (1H, t); 7.25-7.5 (6H, m); 4.74 (2H, s).

Etapa 2: La 1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se ha preparado de acuerdo con 2 procedimientos diferentes descritos a continuación como método A y método B.

15 Método A: A una solución de *N*-metilindol (0.300 g; 2.287 mmoles) y 1-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-feniletanona (0.434 g; 1.829 mmoles) en diclorometano (19 mL) enfriada a 0°C se agregó tricloruro de aluminio (0.381 g; 2.857 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó metanol y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y una solución de carbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano proporcionó 0.266 g (58%) de 1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un aceite rosa. ESI/APCI(+): 250 (M+H); 272 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.56 (1H, s); 8.18 (1H, d); 7.54 (1H, d); 7.2-7.4 (7H, m); 4.11 (2H, s); 3.89 (3H, s).

20 Método B: La 1-(1-Metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de *N*-metilindol (0.300 g; 2.287 mmoles) en diclorometano (11.5 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (3.960 mL; 3.960 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (0.518 mL; 3.887 mmoles) en diclorometano (11.5 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano proporcionó 0.350 g (76%) del producto deseado como un polvo rosa.

25 Etapa 3: La 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.256 g; 1.027 mmoles) en THF (11 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.448 g; 1.192 mmoles) en THF (13.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 50%) en heptano proporcionó 0.302 g (90%) del producto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.69 (1H, s); 8.20 (1H, d); 7.67 (2H, m); 7.57 (1H, d); 7.0-7.4 (5H, m); 6.73 (1H, s); 3.88 (3H, s).

30 Etapa 4: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g; 0.152 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.116 g; 0.757 mmoles) en acetonitrilo (0.7 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 10 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano proporcionó 0.051 g (84%) del producto deseado como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.93 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.61 (2H, m); 7.55 (1H, d); 7.1-7.3 (4 H, m); 6.36 (1H, d); 3.88 (3H, s).

EJEMPLO 300: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 Etapa 1: A una suspensión de 1*H*-indol-7-carboxaldehído (1.000 g; 6.889 mmoles) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (2.960 g; 8.286 mmoles) en THF (40 mL) enfriada a 0°C se agregó por goteo una solución de *tert*-butóxido de potasio (1.170 g; 10.43 mmoles) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 50%) en heptano proporcionó 0.914 g de 7-vinil-1*H*-indol como un aceite rosa. ESI/APCI(+): 144 (M+H).

40 Etapa 2: A una solución de 7-vinil-1*H*-indol (0.914 g; 6.383 mmoles) en THF (37 mL) enfriada a 0°C se agregó por goteo a una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M en THF (6.400 mL; 6.400 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó una solución de hidróxido de sodio al 10% de sodio (3.100 mL; 7.750 mmoles) por goteo seguida por la adición de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en agua (0.869 mL; 9.837 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturada. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión

reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 70%) en heptano proporcionó 0.490 g (44% durante dos etapas) de 2-(1*H*-indol-7-il)etanol como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 162 (M+H). ESI/APCI(-): 160 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.00 (1H, s a); 7.35 (1H, m); 7.28 (1H, t); 6.90 (2H, m); 6.40 (1H, m); 4.67 (1H, t); 3.70 (2H, c); 2.98 (2H, t).

5 Etapla 3: El 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de 2-(1*H*-indol-7-il)etanol (0.200 g; 1.241 mmoles), DBU (0.280 mL; 1.876 mmoles) y TBDMSCl (0.412 g; 2.734 mmoles) en THF (4.6 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano proporcionó 0.288 g (84%) del producto deseado como un aceite naranja. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.12 (1H, s a); 7.48 (1H, m); 7.39 (1H, t); 7.00 (2H, m); 6.51 (1H, m); 3.97 (2H, t); 3.14 (2H, t); 0.91 (9H, s); 0.00 (6H, s).

10 Etapla 3: La 1-(7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol (0.193 g; 0.701 mmoles) en diclorometano (3.5 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (1.200 mL; 1.200 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (0.156 mL; 1.171 mmoles) en diclorometano (3.5 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 70%) en heptano proporcionó 0.179 g (65%) del producto deseado como un polvo rosa. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.11 (1H, s a); 8.64 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.3-7.5 (5H, m); 7.17-7.26 (2H, m); 4.30 (2H, s); 4.01 (2H, t); 3.21 (2H, t); 0.93 (9H, s); 0.00 (6H, s).

20 Etapla 4: La 2-bromo-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.064 g; 0.163 mmoles) en THF (2 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.074 g; 0.197 mmoles) en THF (2.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1H y a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.045 g (77%) del producto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

25 Etapla 5: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.045 g; 0.126 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.194 g; 1.266 mmoles) en acetonitrilo (0.8 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 5 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.033 g (61%) del producto deseado como un polvo verde. ESI/APCI(+): 431 (M+H); 453 (M+Na). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.06 (1H, s a); 8.86 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.63 (2H, m); 7.28 (2H, m); 7.0-7.2 (3H, m); 6.33 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.05 (2H, d); 5.71 (1H, s); 4.69 (1H, s a); 3.69 (2H, t); 3.61 (6H, s); 3.00 (2H, t).

EJEMPLO 301: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanona

35 La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1 -metil-1*H*-indazol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 1-metil-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0.160 g; 0.999 mmoles) y una solución de *N*-(4-fluorobenciliden)-3,5-dimetoxianilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por cristalización a partir de diclorometano proporcionó 0.062 g (15%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.14 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.63 (2H, dd); 7.53 (1H, t); 7.33-7.44 (1H, m); 7.16 (2H, t); 6.57 (1H, d); 6.43 (1H, d); 5.95 (2H, s a); 5.75 (1H, s); 4.26 (3H, s); 3.60 (6H, s).

EJEMPLO 302: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7- metil-1*H*-indol-3-il)etanona

45 Etapla 1: A una solución del ácido 2-(4-fluorofenil)acético (0.500 g; 3.244 mmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.550 mL; 6.282 mmoles) y DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno para dar cuantitativamente cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 Etapla 2: La 2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 7-metil-1*H*-indol (0.280 g; 2.135 mmoles) en diclorometano (8.5 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (4.300 mL; 4.300 mmoles) y una solución de cloruro de 4-(2-fluorofenil)acetilo de (3.244 mmoles) en diclorometano (8.5 mL). La purificación por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.188 g (33%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 268 (M+H). ESI/APCI(-): 266 (M-H).

55 Etapla 3: La 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona (0.186 g; 0.696 mmoles) en THF (5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.296 g; 0.787 mmoles) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 30%) en heptano proporcionó 0.225 g (93%) del compuesto

deseado como un sólido marrón. ESI/APCI (+): 346, 348 (M+H). ESI/APCI (-): 344, 346 (M-H).

Etapa 4: Una mezcla de 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona (0.050 g; 0.144 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.047 g; 0.307 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0 % a 40%) en heptano proporcionó 0.054 g (89%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona como un sólido blanco. ESI/APCI (+): 419 (M+H). ESI/APCI (-): 417 (M-H).

EJEMPLO 303: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato del ácido (piridin-3-il)acético (1.850 g; 10.67 mmoles) y anhídrido acético (1.000 mL; 10.68 mmoles) se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 1 hora. Se agregó indol (1.250 g; 10.7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 20 min y a 105°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.674 g (27%) de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Etapa 2: La 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.570 g; 2.412 mmoles) en THF (17 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.997 g; 2.652 mmoles) en THF (22 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10 %) en diclorometano proporcionó 0.275 g (36%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Etapa 3: Una mezcla de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.060 g; 0.190 mmoles) y 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.091 g; 0.381 mmoles) en acetonitrilo (1mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.041 g de 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 474 (M+H), 496 (M+Na). ESI/APCI(-): 472 (M-H).

EJEMPLO 304: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

La 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.040 g; 0.084 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3.000 mL; 12.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El residuo se dividió diclorometano y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 15%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.015 g (42%) de 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.22 (1H, s a); 8.94 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.40 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.95 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.14-7.27 (2H, m); 6.47 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.70-5.79 (1H, m); 4.79 (1H, t); 3.76-3.93 (2H, m); 3.62-3.71 (2H, m); 3.61 (3H, s).

EJEMPLO 305: PREPARACIÓN DE 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona

La 1-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(hidroximetil)-5-metoxifenil)amino)-2-(piridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metilthiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 6-fluoro-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.263 g; 0.999 mmoles) y una solución de (3-metoxi-5-((piridin-3-ilmetil)amino)fenil)metanol (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 4 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 12%) en diclorometano seguido por la purificación por TLC preparativa utilizó metanol (10%) en diclorometano como el eluyente proporcionó 0.029 g (7%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

EJEMPLO 306: PREPARACIÓN DE 2-((2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 3,5-dimetoxianilina (0.200 g; 1.306 mmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (0.377 g; 1.303 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.068 g (30%) de 2-fluoro-3,5-dimetoxianilina como un

sólido blanco. ESI/APCI(+): 172 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 5.94 (1H, dd); 5.89 (1H, dd); 3.73 (3H, s); 3.63 (3H, s).

5 Etapa 2: La 2-((2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.120 g; 0.382 mmoles), 2-fluoro-3,5-dimetoxianilina (0.065 g; 0.382 mmoles) y trietilamina (0.106 mL; 0.764 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 min y a 120°C durante 10 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70 %) en heptano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.058 g (37%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.20 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.62 (2H, d); 7.47 (1H, d); 7.24-7.34 (2H, m); 7.13-7.23 (3H, m); 6.21 (1H, d); 6.13 (1H, dd); 5.98 (1H, dd); 5.72-5.81 (1H, m); 3.75 (3H, s); 3.63 (3H, s).

EJEMPLO 307: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6- metilpiridin-3-il)etanona

15 Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)acético (0.150 g; 0.992 mmoles) en anhídrido acético (0.094 mL; 0.996 mmoles) se irradió a 85°C durante 1 hora en un horno de microondas. Se agregó 1*H*-indol (0.116 g; 0.990 mmoles) y la mezcla de reacción se irradió a 85°C durante 60 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano proporcionó 0.057 g (23%) de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 251 (M+H). ESI/APCI (-): 249 (M-H).

20 Etapa 2: La 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona (0.084 g; 0.336 mmoles) en THF (5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.145 g; 0.386 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.039 g (35%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 329, 331 (M+H). ESI/APCI(-): 327, 329 (M-H).

25 Etapa 3: A una mezcla de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona (0.038 g; 0.115 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.036 g; 0.235 mmoles) en acetonitrilo (0.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.020 g (43%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

EJEMPLO 308: PREPARACIÓN DE 2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 A una solución de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.050 g; 0.159 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) se agregó 4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (0.123 g; 0.793 mmoles) y la mezcla se irradió a 130°C durante 20 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 70%) en heptano. La purificación adicional por extracción de la fase sólida en una columna de fase inversa C18 utilizó un gradiente de acetonitrilo (30% a 100%) en agua proporcionó 0.010 g (16%) de 2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 309: PREPARACIÓN DE 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*o*-tolil)etanona

40 Etapa 1: La 3-metoxi-*N*-(2-metilbencilidene)anilina se preparó cuantitativamente de acuerdo con el procedimiento general I a partir de 2-metilbenzaldehído (0.116 mL; 1.003 mmoles) y 3-metoxianilina (0.112 mL; 1.001 mmoles). ESI/APCI(+): 226 (M+H).

45 Etapa 2: La 1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxifenil)amino)-2-(*o*-tolil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.245 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3-metoxi-*N*-(2-metilbencilidene)anilina (1.001 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.056 g (15%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

50 EJEMPLO 310: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona

55 Etapa 1: 2-(4-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 1*H*-indol (0.234 g; 1.997 mmoles) en diclorometano (10 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (3.000 mL; 3.000 mmoles) y una solución de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0.411 mL; 3.001 mmoles) en diclorometano (1 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 80%) en heptano proporcionó 0.324 g (64%) del producto deseado. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-):

252 (M-H).

Etapa 2: La 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (0.320 g; 1.263 mmoles) en THF (8.5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.522 g; 1.389 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 80%) en heptano proporcionó cuantitativamente el producto deseado como un sólido marrón crudo. ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Etapa 3: La 2-((3-(2-(*tert*-Butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (0.200 g; 0.602 mmoles), 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.200 g; 0.836 mmoles) y trietilamina (0.168 mL; 1.212 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano proporcionó 0.153 g (52%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

EJEMPLO 311: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona

La 2-((3-(2-(*tert*-Butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (0.150 g; 0.306 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3.000 mL; 12.00 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó por adición de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.052 g (39%) de 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

EJEMPLO 312: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de (1*H*-indol-5-il)metanol (1.000 g; 6.785 mmoles), DBU (1.520 mL; 10.18 mmoles) y TBDMSCI (2.250 g; 14.93 mmoles) en THF (25 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (5% a 50%) en heptano proporcionó 1.540 g (86%) del compuesto deseado como un sólido beige.

Etapa 2: La 1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general A a partir de 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol (0.700 g; 2.675 mmoles), piridina (0.210 mL; 2.602 mmoles) y cloruro de α -clorofenilacetilo (0.386 mL; 2.678 mmoles) en tolueno (2 mL). El residuo obtenido después de la extracción se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 100%) en heptano para dar 0.550 g (50%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

Etapa 3: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.300 g; 0.724 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (1.110 g; 7.246 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) y se irradió en un horno de microondas a 130°C durante 30 minutos. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.019 g (5%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.08 (1H, s a); 8.87 (1H, s); 8.15 (1H, s); 7.64 (2H, d); 7.41 (1H, d); 7.25-7.35 (2H, m); 7.12-7.24 (2H, m); 6.33 (1H, d); 5.98-6.15 (3H, m); 5.73 (1H, s); 5.11 (1H, t); 4.56 (2H, d); 3.63 (6H, s).

EJEMPLO 313: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de (1*H*-indol-4-il)metanol (1.000 g; 6.785 mmoles), DBU (1.520 mL; 10.18 mmoles) y TBDMSCI (2.250 g; 14.93 mmoles) en THF (25 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano proporcionó 1.650 g (93%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

Etapa 2: A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol (1.000 g; 3.825 mmoles) y piridina (0.300 mL; 3.717 mmoles) en tolueno (10 mL) calentada a 55°C se agregó cloruro de α -clorofenilacetilo (0.552 mL; 3.825 mmoles) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron agua y metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.648 g (41%) de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona como un aceite marrón y 0.317 g (28%) de 2-cloro-1-(4-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona.

Etapa 3: La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-cloro-1-(4-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.150 g; 0.500 mmoles) y 3,5-

dimetoxianilina (0.767 g; 5.007 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) y se irradió en un horno de microondas a 130°C durante 15 minutos. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.028 g (14%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.24 (1H, s a); 8.96(1H, s); 7.60 (3H, d); 7.25-7.43 (4 H, m); 7.20 (2H, m); 6.36 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.08 (2H, s); 4.94-5.15 (2H, m); 4.65 (1H, dd); 3.64 (6H, s).

EJEMPLO 314: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una mezcla de 1*H*-indol-5-carboxaldehído (4.790 g; 33.00 mmoles) y carbonato de potasio (11.40 g; 82.48 mmoles) en THF (90 mL) se agregó dietilfosonoacetato de metilo (8.700 mL; 47.40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 24 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua, una solución de ácido clorhídrico 1 N y éter dietílico. Se filtró el precipitado naranja. Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano proporcionó 2.350 g (35%) de 3-(1*H*-indol-5-il)acrilato de metilo como un sólido blanco. ESI/APCI(-): 200 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.32 (1H, s a); 7.85 (1H, d); 7.81 (1H, s); 7.43 (1H, dd); 7.38 (1H, d); 7.24 (1H, t); 6.59 (1H, s a); 6.42 (1H, d); 3.81 (3H, s).

Etapa 2: A una solución de 3-(1*H*-indol-5-il)acrilato de metilo (2.000 g; 9.939 mmoles) en metanol (20 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (0.530 g; 0.489 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1.820 g (90%) de 3-(1*H*-indol-5-il)propanoato de metilo como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Etapa 3: A una solución de 3-(1*H*-indol-5-il)propanoato de metilo (1.820 g; 8.955 mmoles) en una mezcla de THF (30 mL) y etanol (7.5 mL) se agregó una solución de borohidruro de litio 4 M en THF (5.000 mL; 20.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se desactivó por adición de una solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano proporcionó 1.400 g (89%) de 3-(1*H*-indol-5-il)propan-1-ol como un aceite incoloro. ESI/APCI(+): 176 (M+H).

Etapa 4: El 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de 3-(1*H*-indol-5-il)propan-1-ol (0.200 g; 1.141 mmoles), DBU (0.255 mL; 1.708 mmoles) y TBDMSCI (0.378 g; 2.508 mmoles) en THF (4 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.313 g (95%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Etapa 5: A una solución de 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol (0.310 g; 1.071 mmoles) en diclorometano (4 mL) enfriada a 0°C se agregó una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en THF (1.630 mL; 1.630 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se agregó una solución de cloruro de fenilacetilo (0.214 mL; 1.606 mmoles) en diclorometano (4 mL) por goteo. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se desactivó por adición de una mezcla de agua y una solución de bicarbonato de sodio saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 100%) en heptano proporcionó 0.071 g (23%) de 1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na). ESI/APCI(-): 292 (M-H).

Etapa 6: La 2-bromo-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.088 g; 0.300 mmoles) en THF (2.5 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.124 g; 0.330 mmoles) en THF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano proporcionó 0.096 g (86%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H); 394, 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Etapa 7: Una mezcla de 2-bromo-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.269 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (0.205 g; 1.345 mmoles) y trietilamina (0.075 mL; 0.541 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Una solución de ácido clorhídrico 1 N se agregó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano proporcionó 0.071 g (59%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 445 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.06 (1H, s a); 8.86 (1H, s a); 8.01 (1H, s); 7.65 (2H, d); 7.38 (1H, d); 7.31 (2H, t); 7.16-7.25 (1H, m); 7.8 (1H, d); 6.32 (1H, s a); 6.06 (3H, s a); 5.74 (1H, s a); 4.45 (1H, s a); 3.63 (6H, s); 3.43 (2H, m); 2.69 (2H, t); 1.65-1.85 (2H, m).

EJEMPLO 315: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: La 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una

solución de 5-fluoro-1*H*-indol (0.680 g; 5.032 mmoles) en diclorometano (20 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (7.600 mL; 7.600 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (1.000 mL; 7.504 mmoles) en diclorometano (20 mL). La purificación por precipitación a partir de acetato de etilo proporcionó 0.820 g (64%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

5 Etapa 2: La 2-bromo-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.800 g; 3.159 mmoles) en THF (22 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (1.310 g; 3.485 mmoles) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 70%) en heptano proporcionó 1.040 g (99%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI (-): 330, 332 (M-H).

10 Etapa 3: Una solución de 2-bromo-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.301 mmoles), 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.075 g; 0.313 mmoles) y trietilamina (0.085 mL; 0.610 mmoles) en acetonitrilo (0.45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano proporcionó 0.101 g (68%) de 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un aceite. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

EJEMPLO 316: PREPARACIÓN DE 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona

La 2-((3-(2-*tert*-Butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.101 g; 0.206 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2.000 mL; 8.000 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y a solución de bicarbonato de sodio 1 M. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano proporcionó 0.060 g (67%) de 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-((3-(2-hidroxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-2-feniletanona como un sólido. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

25 EJEMPLO 317: PREPARACIÓN DE 2-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Una solución de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.048 g; 0.153 mmoles), 4-fluoro-3-metoxianilina (0.026 g; 0.184 mmoles) y trietilamina (0.030 mL; 0.215 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) se agitó a 50°C durante 16 horas y a temperatura ambiente durante 96 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 40%) en heptano proporcionó 0.054 g (94%) de 2-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como una espuma beige. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 318: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(4-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

35 Etapa 1: A una solución de 1*H*-indol-4-carbaldehído (1.000 g; 6.889 mmoles) y 2-(di(2-oxo)fosforil)acetato de metilo (1.511 mL; 8.268 mmoles) en THF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (2.380 g; 17.22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre éter dietílico y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 60%) en heptano proporcionó 1.059 g (76%) de 3-(1*H*-indol-4-il)acrilato de metilo como un aceite. ESI/APCI(-): 200 (M-H).

40 Etapa 2: A una solución de 3-(1*H*-indol-4-il)acrilato de metilo (1.059 g; 5.263 mmoles) en metanol se agregó paladio en carbono al 10% (0.560 g; 5.262 mmoles). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una conexión de celite. El sólido se lavó con etanol y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 60%) en heptano proporcionó 0.936 g (88%) de 3-(1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

45 Etapa 3: A una solución de 3-(1*H*-indol-4-il)propanoato de metilo (0.935 g; 4.601 mmoles) en una mezcla de THF (15 mL) y etanol (4 mL) se agregó borohidruro de litio (0.230 g; 10.58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó por adición de una solución de cloruro de amonio saturada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.730 g (91%) de 3-(1*H*-indol-4-il)propan-1-ol como un aceite lechoso. ESI/APCI(+): 176 (M+H). ESI/APCI(-): 174 (M-H).

50 Etapa 4: El 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de 3-(1*H*-indol-4-il)propan-1-ol (0.300 g; 1.712 mmoles), TBDMSCI (0.568 g; 3.769 mmoles) y DBU (0.387 mL; 2.568 mmoles) en THF (6 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 60%) en heptano proporcionó 0.388 g (78%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 290 (M+H). ESI/APCI(-): 288 (M-H).

55 Etapa 5: 1-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento

general O a partir de una solución de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol (0.385 g; 1.330 mmoles) en diclorometano (7 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (1.995 mL; 1.995 mmoles) y cloruro de fenilacetilo (0.266 mL; 1.996 mmoles). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 60%) en heptano proporcionó 0.090 g (17%) del producto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 408 (M+H); 430 (M+Na). ESI/APCI(-): 406 (M-H).

Etapa 6: La 2-bromo-1-(4-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.090 g; 0.221 mmoles) en THF (2 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.091 g; 0.243 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 100%) en heptano proporcionó 0.040 g (49%) el producto deseado. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Etapa 7: A una solución de 2-bromo-1-(4-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.040 g; 0.107 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) se agregó 3,5-dimetoxianilina (0.049 g; 0.322 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 80%) en heptano. La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.009 g (18%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(4-(3-hidroxi)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco amorfo. ESI/APCI(+): 445 (M+H). ESI/APCI(-): 443 (M-H).

EJEMPLO 319: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: El 2-(1*H*-indol-7-il)acetato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general Q a partir de 2-(1*H*-indol-7-il)etanol (0.200 g; 1.241 mmoles), DMAP (0.310 g; 2.537 mmoles) y anhídrido acético (0.310 mL; 3.285 mmoles) en diclorometano (30 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano proporcionó 0.218 g (86%) del producto deseado como un aceite incoloro. ESI/APCI(+): 204 (M+H); 226 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.11 (1H, s a); 7.41 (1H, m); 7.33 (1H, t); 6.93 (2H, m); 6.43 (1H, m); 4.29 (2H, t); 3.16 (2H, t); 1.97 (3H, s).

Etapa 2: a una solución de acetato de 2-(1*H*-indol-7-il)etilo (0.118 g; 0.581 mmoles) en DMF (4 mL) se agregó carbonato de cesio (0.483 g; 2.965 mmoles) y yoduro de metilo (0.055 mL; 1.767 mmoles). Después de 7 h a temperatura ambiente, se agregaron otra vez carbonato de cesio (0.483 g; 2.965 mmoles) y yoduro de metilo (0.055 mL; 1.767 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 60%) en heptano proporcionó 0.094 g (75%) de acetato de 2-(1-metil-1*H*-indol-7-il)etilo como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 218 (M+H); 240 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.44 (1H, m); 7.24 (1H, t); 6.95 (2H, m); 6.40 (1H, m); 4.30 (2H, t); 4.04 (3H, s); 3.38 (2H, t); 2.02 (3H, s).

Etapa 3: El acetato de 2-(1-metil-3-(2-fenilacetil)-1*H*-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de acetato de 2-(1-metil-1*H*-indol-7-il)etilo (0.094 g; 0.433 mmoles) en diclorometano (2.2 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (0.750 mL; 0.750 mmoles) y una solución de cloruro de fenilacetilo (0.098 mL; 0.735 mmoles) en diclorometano (2.2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 80%) en heptano proporcionó 0.071 g (49%) del producto deseado como un polvo púrpura. ESI/APCI(+): 336 (M+H); 358 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.53 (1H, m); 8.15 (1H, d); 7.1-7.4 (7H, m); 4.31 (2H, t); 4.15 (3H, s); 4.11 (2H, s); 3.40 (2H, t); 2.00 (3H, s).

Etapa 4: Una suspensión de acetato de 2-(1-metil-3-(2-fenilacetil)-1*H*-indol-7-il)etilo (0.090 g; 0.268 mmoles) en una mezcla de dioxano (1.4 mL) y agua (1.4 mL) se agregó una solución de óxido de litio 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.069 g (88%) de 1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como una espuma blanca. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na).

Etapa 4: El 2-bromo-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.069 g; 0.235 mmoles) en THF (2.9 mL) y una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.131 g; 0.348 mmoles) en THF (3.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.057 g (65%) del producto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.62 (1H, m); 8.12 (1H, d); 7.67 (2H, m); 7.35 (3H, m); 7.16 (1H, m); 7.08 (1H, m); 6.70 (1H, s); 4.11 (3H, s); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, t).

Etapa 5: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.052 g; 0.140 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.216 g; 1.410 mmoles) en acetonitrilo (0.8 mL) y se irradió en un horno de microondas a

100°C durante 10 minutos. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (40% a 95%) en heptano proporcionó 0.042 g (68%) del producto deseado como un polvo beige. ESI/APCI(+): 445 (M+H); 467 (M+Na). ESI/APCI (-): 443 (M-H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.85 (1H, s); 8.09 (1H, d); 7.62 (2H, m); 7.29 (2H, m); 7.0-7.2 (3H, m); 6.34 (1H, d); 6.01 (1H, s); 5.96 (2H, d); 5.72 (1H, s); 4.80 (1H, t); 4.15 (3H, s); 3.68 (2H, c); 3.61 (6H, s); 3.20 (2H, m).

EJEMPLO 320: PREPARACIÓN DE 2-((3-hidroxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona

Una mezcla de 2-bromo-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.065 g; 0.207 mmoles), 3-amino-5-metoxifenol (0.115 g; 0.828 mmoles) y trietilamina (0.058 mL; 0.418 mmoles) en acetonitrilo (0.75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Una solución de ácido clorhídrico 1 N se agregó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70 %) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 20 %) en diclorometano proporcionó 0.033 g (43%) de 2-((3-hidroxi-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.12 (1H, s a); 8.93 (1H, s a); 8.85 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.61 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.24-7.35 (2H, m); 7.19 (3H, m); 6.17 (1H, d); 6.00 (1H, d); 5.90 (1H, s); 5.84 (1H, s); 5.58 (1H, s); 3.56 (3H, s).

EJEMPLO 321: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona

Etapa 1: A una solución de 3-acetilindol (2.000 g; 12.56 mmoles) en DMF (26 mL) enfriada a 0°C se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral; 0.552 g; 13.80 mmoles) en porciones. Después de 10 min a 0°C, se agregó yoduro de metilo (0.939 mL; 15.08 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo/agua y se extrajo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 50%) en heptano proporcionó 1.732 g (80%) de 1-(1-metil-1H-indol-3-il)etanona como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 174 (M+H); 196 (M+Na).

Etapa 2: Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.030 g; 0.033 mmoles), (±) 2,2'-bis(difenilfosfino)binaftilo (0.051 g; 0.082 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (0.211 g; 2.300 mmoles) en THF (3.9 mL) se desgasificó durante 15 min con argón. Se agregaron 1-(1-metil-1H-indol-3-il)etanona (0.200 g; 1.155 mmoles), 3-bromopiridina (0.094 mL; 0.862 mmoles) y THF (1.9 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 39 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se basificó con una solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.093 g (39%) de 1-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona. ESI/APCI(+): 251 (M+H); 273 (M+Na). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.60 (1H, s); 8.55 (1H, d); 8.44 (1H, dd); 8.17 (1H, d); 7.74 (1H, d); 7.56 (1H, d); 7.2-7.35 (3H, m); 4.20 (2H, s); 3.91 (3H, s).

Etapa 3: A una solución de 1-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona (0.051 g; 0.204 mmoles) en THF (5 mL) se agregó tribromuro de piridinio (0.130 g; 0.406 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. Se agregó 3,5-dimetoxianilina (0.312 g; 2.037 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 90%) en heptano proporcionó 0.043 g (53%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(piridin-3-il)etanona como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.02 (1H, s); 8.94 (1H, d); 8.46 (1H, dd); 8.22 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.62 (1H, d); 7.27-7.41 (3H, m); 6.55 (1H, d); 6.14 (1H, d); 6.10 (2H, d); 5.80 (1H, s); 3.97 (3H, s); 3.68 (6H, s).

EJEMPLO 322: PREPARACIÓN DE 2-((3-(3-hidroxi)propano-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una mezcla de 3-amino-5-metoxifenol (1.000 g; 7.186 mmoles) y carbonato de cesio (4.680 g; 14.37 mmoles) en DMF (24 mL) se agregó 3-bromopropan-1-ol (1.100 g; 7.914 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta 0°C, se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 100%) en heptano proporcionó 0.758 g (53%) de 3-(3-amino-5-metoxifenoxi)propan-1-ol como un aceite. ESI/APCI(+): 198 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 2-bromo-1-(1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.100 g; 0.318 mmoles), 3-(3-amino-5-metoxifenoxi)propan-1-ol (0.063 g; 0.319 mmoles) y trietilamina (0.088 mL; 0.635 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó otra vez 3-(3-amino-5-metoxifenoxi)propan-1-ol (0.063 g; 0.319 mmoles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por

5 cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.036 g (26%) de 2-((3-(3-hidroxipropoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.90 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.07-7.36 (5H, m); 6.32 (1H, d); 5.93-6.15 (3H, m); 5.71 (1H, s); 4.5 (1H, t); 3.89 (2H, t); 3.61 (3H, s); 3.51 (2H, m); 1.78 (2H, m).

EJEMPLO 323: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

10 Etapa 1: Una solución de (1*H*-indol-7-il)metanol (0.251 g; 1.705 mmoles), imidazol (0.287 g; 4.216 mmoles) y TBDMSCI (0.300 g; 1.990 mmoles) en THF (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 10%) en heptano proporcionó 0.344 g (77%) de 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol un aceite incoloro. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.83 (1H, s); 7.35 (1H, d); 7.23 (1H, t); 7.01 (1H, d); 6.89 (1H, t); 6.35 (1H, dd); 4.91 (2H, s); 0.83 (9H, s); 0.00 (6H, s).

15 Etapa 2: La 1-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general A de 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol (0.173 g; 0.662 mmoles), piridina (0.060 mL; 0.742 mmoles) y cloruro de α-clorofenilacetilo (0.095 mL; 0.662 mmoles) en tolueno (1.5 mL). El residuo obtenido después de la extracción se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 25%) en heptano para proporcionar 0.060 g (22%) del compuesto deseado como un sólido color marrón rojizo. ESI/APCI(+): 414, 416 (M+H). ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

20 Etapa 3: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 1-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-2-cloro-2-feniletanona (0.060 g; 0.145 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.220 g; 1.436 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió a 100°C durante 15 min y a 150°C durante 15 minutos. La purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.006 g (10%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H).

25 EJEMPLO 324: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-7-il)etilo

30 Etapa 1: El acetato de 2-(3-formil-1*H*-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general R a partir de una solución de cloruro de oxalilo (0.806 mL; 9.207 mmoles) en diclorometano (30 mL), DMF (0.773 mL; 9.984 mmoles) y una solución de acetato de 2-(1*H*-indol-7-il)etilo (1.560 g; 7.676 mmoles) en diclorometano (5 mL). El residuo obtenido después de la concentración de la fase orgánica bajo presión reducida se secó para dar acetato de 2-(3-formil-1*H*-indol-7-il)etilo crudo como un sólido beige el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 232 (M+H). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

35 Etapa 2: El 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de acetato de 2-(3-formil-1*H*-indol-7-il)etilo (1.776 g; 7.680 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.011 g; 9.214 mmoles) y DMAP (0.094 g; 0.768 mmoles) en acetonitrilo (40 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 60%) en heptano proporcionó 1.770 g (70%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

40 Etapa 3: El acetato de 2-(3-(2-((5-Metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-ilo (0.120 g; 0.445 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.646 mmoles) en etanol (0.5 mL), 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.273 g; 0.824 mmoles) y una solución de *N*-benciliden-5-metoxipiridin-3-amina (0.857 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.148 g (41%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

EJEMPLO 325: PREPARACIÓN DE 1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

45 La 1-(7-(2-Hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-7-il)etilo (0.148 g; 0.334 mmoles) en una mezcla de THF (2 mL) y metanol (2 mL) y carbonato de potasio (0.095 g; 0.689 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 6%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.037 g (28%) del compuesto deseado como un polvo marrón. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

EJEMPLO 326: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

55 Etapa 1: A una solución de 1-(7-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.178 g; 0.452 mmoles) en diclorometano (7 mL) se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1.600 mL; 6.400 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de

sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (40% a 80%) en heptano proporcionó 0.102 g (81%) de 1-(7-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona. ESI/APCI(+): 280 (M+H); 302 (M+Na). ESI/APCI(-): 278 (M-H).

5 Etapa 2: A una suspensión de 1-(7-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.102 g; 0.365 mmoles) en diclorometano (4.9 mL) se agregó trietilamina (0.074 mL; 0.534 mmoles) y cloruro de mesilo (0.032 mL; 0.413 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó gradualmente una solución de dimetilamina 2 N en THF (2.100 mL; 4.200 mmoles) durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se concentró parcialmente bajo presión reducida para eliminar el diclorometano. Se agregó una solución de dimetilamina 2 N en THF (1.000 mL; 2.000 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. Se agregó una solución de dimetilamina 2 N en THF (1.000 mL; 2.000 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó varias veces con una solución de ácido clorhídrico 2 N. las fases acuosas ácidas se combinaron, se basificaron con una solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0.064 g (57%) de 1-(7-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un aceite naranja el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 307 (M+H); 329 (M+Na). ESI/APCI(-): 305 (M-H).

20 Etapa 3: A una solución de 1-(7-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.063 g; 0.206 mmoles) en THF (2.5 mL) enfriada hasta 0°C se agregó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.110 g; 0.292 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó 3,5-dimetoxianilina (0.154 g; 1.005 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 3,5-dimetoxianilina (0.051 g; 0.553 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por TLC preparativa utilizando metanol (10%) en diclorometano como el eluyente proporcionó 0.029 g (31%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un polvo beige. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.24 (1H, s a); 8.89 (1H, s); 8.04 (1H, d); 7.64 (2H, m); 7.29 (1H, t); 7.05-7.2 (4 H, m); 6.34 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.06 (2H, d); 5.72 (1H, s); 3.68 (6H, s); 3.08 (2H, m); 2.79 (2H, m); 2.43 (6H, m).

EJEMPLO 327: PREPARACIÓN DE 2-((3-hidroxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Una suspensión de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.098 g; 0.312 mmoles) y 3-aminofenol (0.068 g; 0.623 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (0% a 50%) en heptano proporcionó 0.065 g (61%) de 2-((3-hidroxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 343 (M+H). ESI/APCI(-): 341 (M-H).

EJEMPLO 328: PREPARACIÓN DE 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo

40 Etapa 1: A una solución de 3-amino-5-metoxifenol (0.500 g; 3.593 mmoles) en THF (10 mL) se agregó dicarbonato de *tert*-butilo (0.863 g, 3.954 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 0.427 g (50%) de (3-hidroxi-5-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo como un aceite. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

45 Etapa 2: Una mezcla de (3-hidroxi-5-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (0.200 g; 0.836 mmoles), carbonato de potasio (0.231 g; 1.671 mmoles), 4-bromobutirato de etilo (0.245 g; 1.256 mmoles) y yoduro de potasio (0.014 g; 0.084 mmoles) en acetona (5 mL) se agitó a 60°C durante 65 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 40%) en heptano proporcionó 0.189 g (64%) de 4-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo como un aceite. ESI/APCI(+): 354 (M+H); 376 (M+Na).

55 Etapa 3: El 4-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo (0.104 g; 0.294 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3.000 mL; 12.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró parcialmente. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 0.054 g (72%) de 4-(3-amino-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo como un aceite naranja.

Etapa 3: El 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.102 g; 0.324 mmoles), 4-(3-amino-5-

metoxifenoxi)butanoato de etilo (0.082 g; 0.324 mmoles) y trietilamina (0.090 mL; 0.647 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 20 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50 %) en heptano seguido por precipitación a partir de éter dietílico proporcionó 0.057 g (36%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

EJEMPLO 329: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona

Etapa 1: El 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 1*H*-indol (0.350 g; 2.988 mmoles) en diclorometano (15 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (3.880 mL; 3.880 mmoles) y una solución de cloruro de 2-(*p*-tolil)acetilo (0.655 g; 3.884 mmoles) en diclorometano (2 mL). El residuo obtenido después de la extracción se purificó por precipitación a partir de diclorometano para dar 0.417 g (56%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H).

Etapa 2: La 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona (0.417 g; 1.673 mmoles) en THF (11 mL) y tribromuro de feniltrimetilamonio (0.692 g; 1.840 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 80%) en heptano proporcionó 0.642 g de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona cruda como un sólido rosa el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Etapa 3: La 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general C a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona (0.075 g; 0.228 mmoles), 3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxianilina (0.060 g; 0.251 mmoles) y trietilamina (0.064 mL; 0.456 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10 a 80%) en heptano proporcionó 0.058 g (52%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

EJEMPLO 330: PREPARACIÓN DE 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona

La 2-((3-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona (0.058 g; 0.119 mmoles) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1.5 mL; 6.000 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (50% a 100%) en heptano proporcionó 0.030 g (58%) de 2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-(*p*-tolil)etanona como un sólido. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.85 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.40-7.56 (3H, m); 7.12-7.27 (2H, m); 7.08 (2H, d); 6.27 (1H, d); 6.03 (3H, s a); 5.70 (1H, s); 4.79 (1H, t); 3.83 (2H, d); 3.58-3.68 (5H, m); 2.20 (3H, s).

EJEMPLO 331: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona

Etapa 1: A una solución de 1*H*-indol-5-carbaldehído (5.000 g; 34.45 mmoles) en THF (200 mL) enfriada a 0°C se agregó bromuro de metiltrifenilfosfonio (14.77 g; 41.33 mmoles) y una solución de *tert*-butóxido de potasio (5.800 g; 51.67 mmoles) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente bajo presión reducida. El residuo se vertió en una mezcla hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en heptano proporcionó 3.110 g (63%) de 5-vinil-1*H*-indol como un sólido beige. ESI/APCI(+): 144 (M+H). ESI/APCI(-): 142 (M-H).

Etapa 2: A una solución de 5-vinil-1*H*-indol (2.960 g; 20.67 mmoles) en THF (100 mL) se agregó una solución del complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en THF (20.70 mL; 20.70 mmoles) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas. Se agregaron secuencialmente una solución de hidróxido de sodio al 10% (8.240 mL; 24.83 mmoles) y una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (2.350 mL; 24.83 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La reacción se desactivó por adición de una solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 5 min y se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 2.310 g (66%) de 2-(1*H*-indol-5-il)etanol como un aceite. ESI/APCI(+): 162 (M+H); 184 (M+Na).

Etapa 3: 5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol se preparó de acuerdo con el procedimiento general N a partir de 2-(1*H*-indol-5-il)etanol (0.464 g; 2.878 mmoles), TBDMSCI (0.954 g; 6.330 mmoles) y DBU (0.651 mL; 4.319 mmoles) en THF (10 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 16%) en heptano proporcionó 0.582 g (73%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Etapa 4: La 1-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol (0.580 g; 2.106 mmoles) en diclorometano (15 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (2.740 mL; 2.740 mmoles) y una solución de cloruro de

fenilacetilo (0.365 mL; 2.739 mmoles) en diclorometano (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 80%) en heptano proporcionó 0.182 (22%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H)

5 Etapa 5: La 2-bromo-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.182 g; 0.462 mmoles) en THF (3 mL) y tribromuro de feniltrimetilamonio (0.191 g; 0.509 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.083 g (50%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

10 Etapa 6: La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanona (0.040 g; 0.112 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.086 g; 0.558 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano proporcionó 0.032 g (65%) del compuesto deseado como un sólido gris. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H)

EJEMPLO 332: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona

20 Etapa 1: La 1-(7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluorofenil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indol (0.434 g, 1.576 mmoles) en diclorometano (9 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (2.048 mL; 2.048 mmoles) y cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0.353 g, 2.048 mmoles) en diclorometano (1 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano proporcionó 0.149 g (23%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H). También se aislaron 0.137 g (29%) de 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona.

25 Etapa 2: La 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona (0.137 g; 0.461 mmoles) en THF (3 mL) y tribromuro de feniltrimetilamonio (0.203 g; 0.540 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 0.097 g (56%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

30 Etapa 3: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1*H*-indol-3-il)etanona (0.050 g; 0.133 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.102 g; 0.665 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.036 g (58%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.86 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.66 (2H, dd); 6.99-7.20 (4 H, m); 6.35 (1H, d); 6.12 (1H, d); 6.05 (2H, d); 5.72 (1H, s); 3.69 (2H, t); 3.62 (6H, s); 3.02 (2H, t).

EJEMPLO 333: PREPARACIÓN DE acetato de 3-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-il)propilo

40 Etapa 1: El acetato de 3-(1*H*-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general Q a partir de 3-(1*H*-indol-5-il)propan-1-ol (1.400 g; 7.989 mmoles), DMAP (0.976 g; 8.185 mmoles) y anhídrido acético (1.900 mL; 20.14 mmoles) en diclorometano (150 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano como el eluyente proporcionó 1.590 g (92%) del compuesto deseado como un aceite incoloro. ESI/APCI(+): 218 (M+H)

45 Etapa 2: El acetato de 3-(3-formil-1*H*-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general R a partir de una solución de cloruro de oxalilo (0.800 mL; 9.139 mmoles) en diclorometano (40 mL), DMF (0.750 mL; 9.687 mmoles) y una solución de acetato de 3-(1*H*-indol-5-il)propilo (1.590 g; 7.318 mmoles) en diclorometano (15 mL). El residuo obtenido después de la concentración de la fase orgánica bajo presión reducida se secó para dar 1.700 g (95%) del compuesto deseado como un sólido beige el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 246 (M+H). ESI/APCI(-): 244 (M-H).

50 Etapa 3: El 5-(3-acetoxipropil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de acetato de 3-(3-formil-1*H*-indol-5-il)propilo (1.710 g; 6.931 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (1.820 g; 8.339 mmoles) y DMAP (0.090 g; 0.737 mmoles) en acetonitrilo (35 mL) para proporcionar 2.350 g (98%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10.06 (1H, s); 8.63 (1H, s); 8.02 (1H, d); 7.98 (1H, s); 7.31 (1H, dd); 3.99 (2H, t); 2.76 (2H, t); 2.01 (3H, s); 1.92 (2H, m); 1.66 (9H, s).

55 Etapa 4: El acetato de 3-(3-(2-((5-Metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazol-3-ilo (0.132 g; 0.489 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-(3-acetoxipropil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.340 g; 0.984 mmoles) y una solución de *N*-bencilideno-5-metoxipiridin-3-amina (0.980 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente

de metanol (0% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.224 g (50%) del compuesto deseado como un aceite amarillo. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H).

EJEMPLO 334: PREPARACIÓN DE 1-(5-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

5 La 1-(5-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 3-(3-(2-(5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1*H*-indol-5-il)propilo (0.224 g; 0.490 mmoles) en THF (3 mL) y metanol (3 mL) y carbonato de potasio (0.135 g; 0.977 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano
10 proporcionó 0.072 g (35%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H)

EJEMPLO 335: PREPARACIÓN DE 2-(3-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona

15 Etapa 1: La 2-(3-Fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 1*H*-indol (0.292 g; 2.492 mmoles) en diclorometano (15 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (3.240 mL; 3.240 mmoles) y una solución de cloruro de 2-(3-fluorofenil)acetilo (0.559 g; 3.184 mmoles) en diclorometano (2 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 80%) en heptano proporcionó 0.459 g (73%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

20 Etapa 2: la 2-bromo-2-(3-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 2-(3-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (0.459 g; 1.812 mmoles) en THF (12 mL) y tribromuro de feniltrimetilamonio (0.749 g; 1.994 mmoles). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 80%) en heptano proporcionó 0.466 g (77%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

25 Etapa 3: A una solución de 2-bromo-2-(3-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (0.054 g, 0.164 mmoles) y trietilamina (0.046 mL, 0.328 mmoles) en acetonitrilo (0.3 mL) se agregó 2-(3-amino-5-metoxifenoxi)etanol (0.030 g, 0.164 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (10% a 100%) en heptano. La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (2% a 8%) en diclorometano proporcionó 0.030 g (42%) de 2-(3-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1*H*-indol-3-il)etanona como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

30 EJEMPLO 336: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo

35 Etapa 1: Una solución de 5-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metilen)piridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (0.130 g; 0.941 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.133 g; 1.071 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 16 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

40 Etapa 2: El acetato de 2-(3-(2-(5-Metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general L a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiliazol-3-ilo (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.717 mL; 0.500 mmoles) en etanol (1 mL), 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.331 g; 0.998 mmoles) y una solución de 5-metoxi-*N*-((5-metoxipirazin-2-il)metilen)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano proporcionó 0.281 g (59%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

EJEMPLO 337: PREPARACIÓN DE 1-(7-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-etanona

45 La 1-(7-(2-Hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo (0.280 g; 0.589 mmoles) en una mezcla de THF (4 mL) y metanol (4 mL) y carbonato de potasio (0.163 g; 1.178 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano
50 proporcionó 0.084 g (33%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.76 (1H, s); 8.53 (1H, s); 8.26 (1H, s); 8.2 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.55 (1H, d); 7.04-7.19 (2H, m); 6.85 (1H, s); 6.69 (1H, d); 6.37 (1H, d); 3.86 (3H, s); 3.66-3.77 (5H, m); 3.03 (2H, t).

EJEMPLO 338: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)acetil)-1*H*-indol-7-il)etilo

55 Etapa 1: Una solución de 5-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetilen)piridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una

solución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-carbaldehído (0.139 g; 0.951 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.121 g; 0.975 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 5.5 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

5 Etapa 2: El acetato de 2-(3-(2-((5-Metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.550 mmoles) en etanol (1 mL), 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.331 g; 0.998 mmoles) y una solución de 5-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano proporcionó 0.130 g (27%) del compuesto deseado como un aceite rojo. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H)

EJEMPLO 339: PREPARACIÓN DE 1-(7-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona

15 La 1-(7-(2-Hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-7-il)etilo (0.130 g, 0.269 mmoles) en THF (2 mL) y metanol (2 mL) y carbonato de potasio (0.074 g, 0.538 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.053 g (44%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.05 (1H, s a); 8.77 (1H, s); 8.60 (1H, d); 8.03 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.59 (1H, d); 7.51 (1H, d); 7.00-7.23 (3H, m); 6.76-6.91 (2H, m); 6.55-6.68 (2H, m); 6.42 (1H, d); 4.70 (1H, s a); 3.61-3.79 (5H, m); 3.01 (2H, t).

EJEMPLO 340: PREPARACIÓN DE 2-(3-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)acetato de etilo

25 Etapa 1: Una solución de *N*-(5-fluoropiridin-3-il)metil)-5-metoxipiridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 5-fluoronicotinaldehído (0.125 g; 0.999 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.124 g; 0.999 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 4 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

30 Etapa 2: El acetato de 2-(3-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.500 mmoles) en etanol (1 mL), 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.331 g; 0.998 mmoles) y una solución de *N*-(5-fluoropiridin-3-il)metil)-5-metoxipiridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. La purificación por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.254 g (55%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

EJEMPLO 341: PREPARACIÓN DE 2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(7-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

35 La 2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(7-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)etilo (0.190 g; 0.411 mmoles) en una mezcla de THF (3 mL) y metanol (3 mL) y carbonato de potasio (0.114 g; 0.822 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.074 g (43%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 421 (M+H). ESI/APCI(-): 419 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.93 (1H, s); 8.79 (1H, s); 8.44 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.83-7.96 (2H, m); 7.55 (1H, d); 7.03-7.21 (2H, m); 6.79-6.93 (2H, m); 6.36 (1H, d); 3.65-3.79 (5H, m); 3.03 (2H, t).

EJEMPLO 342: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1H-indol-5-il)etilo

45 Etapa 1: El acetato de 2-(1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general Q a partir de 2-(1H-indol-5-il)etanol (2.310 g; 14.33 mmoles), DMAP (3.500 g; 28.66 mmoles) y anhídrido acético (3.500 mL; 37.26 mmoles) en diclorometano (250 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en heptano proporcionó 2.580 g (89%) del compuesto deseado como un aceite.

50 Etapa 2: El acetato de 2-(3-formil-1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general R a partir de una solución de cloruro de oxalilo (1.330 mL; 15.23 mmoles) en diclorometano (8 mL), DMF (1.180 mL; 15.23 mmoles) y una solución de acetato de 2-(1H-indol-5-il)etilo (2.580 g; 12.69 mmoles) en diclorometano (20 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (30% a 100%) en heptano proporcionó 2.780 g (95%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 232 (M+H); 254 (M+Na). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

55 Etapa 3: El 5-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general F a partir de acetato de 2-(3-formil-1H-indol-5-il)etilo (2.780 g; 12.02 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.150 g; 14.43 mmoles) y DMAP (0.294 g; 2.406 mmoles) en acetonitrilo (50 mL). Purificación por cromatografía instantánea en

gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50 %) en heptano proporcionó 3.940 (99%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 354 (M+Na).

Etapa 4: El acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 5-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.331 g; 0.999 mmoles) y una solución de N-bencilideno-5-metoxipiridin-3-amina (0.996 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.216 g (49%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

10 EJEMPLO 343: PREPARACIÓN DE 1-(5-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona

La 1-(5-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-feniletanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-fenilacetil)-1H-indol-5-il)acetato de etilo (0.216 g; 0.487 mmoles) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) y carbonato de potasio (0.135 g; 0.977 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetonitrilo proporcionó 0.075 g (38%) de como un sólido beige. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.10 (1H, s a); 8.86 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.66 (2H, d); 7.51 (1H, d); 7.38 (1H, d); 7.26-7.35 (2H, m); 7.17-7.25 (1H, m); 7.09 (1H, d); 6.79 (1H, s); 6.68 (1H, d); 6.17 (1H, d); 4.62 (1H, t); 3.72 (3H, s); 3.54-3.66 (2H, m); 2.80 (2H, t).

20 EJEMPLO 344: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)etilo

El acetato de 2-(3-(2-(5-Metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 5-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.331 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-metoxi-N-((5-metoxipirazin-2-il)metileno)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.311 g (65%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

30 EJEMPLO 345: PREPARACIÓN DE 1-(5-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

La 1-(5-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)etilo (0.311 g; 0.654 mmoles) en THF (7.5 mL) y metanol (7.5 mL) y carbonato de potasio (0.181 g; 1.210 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de acetonitrilo proporcionó 0.165 g (58%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.10 (1H, s a); 8.75 (1H, s); 8.52 (1H, s); 8.26 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.86 (1H, d); 7.56 (1H, d); 7.40 (1H, d); 7.11 (1H, d); 6.84 (1H, s a); 6.68 (1H, d); 6.33 (1H, d); 4.64 (1H, t); 3.86 (3H, s); 3.74 (3H, s); 3.55-3.67 (2H, m); 2.81 (2H, t).

40 EJEMPLO 346: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo

El acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 5-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.331 g; 0.999 mmoles) y una solución de 5-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metileno)piridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.218 g (45%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H).

50 EJEMPLO 347: PREPARACIÓN DE 1-(5-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona

La 1-(5-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo (0.218 g; 0.451 mmoles) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) y carbonato de potasio (0.124 g; 0.904 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de etanol proporcionó 0.077 g (39%) del compuesto deseado como un sólido rosa. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.95 (1H, s a); 8.68 (1H, s); 8.52 (1H, d); 7.94 (1H, s); 7.81

(1H, d); 7.52 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.29 (1H, d); 7.04-7.15 (1H, m); 7.01 (1H, d); 6.68-6.83 (2H, m); 6.58 (1H, s); 6.52 (1H, d); 6.31 (1H, d); 4.55 (1H, t); 3.64 (3H, s); 3.46-3.58 (2H, m); 2.72 (2H, t),

EJEMPLO 348: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)etilo

5 Etapa 1: Una solución de N-(4-fluorobenciliden)-5-metoxipiridin-3-amina en etanol se preparó al calentar una solución de 4-fluorobenzaldehído (0.120 g; 0.967 mmoles) y 5-metoxipiridin-3-amina (0.121 g; 0.975 mmoles) en etanol (0.5 mL) a 60°C durante 20 horas. La formación de la imina fue cuantitativa y la solución se utilizó sin purificación adicional.

10 Etapa 2: El acetato de 2-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazol-3-ilo (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1 mL), 7-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.331 g; 0.998 mmoles) y una solución de N-(4-fluorobenciliden)-5-metoxipiridin-3-amina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante 2 días. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano proporcionó 0.191 g (41%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 462 (M+H). ESI/APCI(-): 460 (M-H).

15 EJEMPLO 349: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

20 La 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-7-il)etilo (0.190 g; 0.412 mmoles) en una mezcla de THF (3 mL) y metanol (3 mL) y carbonato de potasio (0.114 g; 0.823 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 5) proporcionó 0.038 g (22%) del compuesto deseado como un polvo amarillo. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

EJEMPLO 350: PREPARACIÓN DE ácido 4-(3-((2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)-5-metoxifenoxi)butanoico

25 A una solución de 4-(3-((2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)-5-metoxifenoxi)butanoato de etilo (0.050 g; 0.103 mmoles) en dioxano (3 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N (0.308 mL; 0.308 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Una solución de ácido clorhídrico 1 N se agregó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) seguido por la purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 7%) en diclorometano proporcionó 0.009 g (19%) del ácido 4-(3-((2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-1-fenilet)amino)-5-metoxifenoxi)butanoico como un sólido beige. ESI/APCI(+): 459 (M+H). ESI/APCI(-): 457 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.14 (1H, s a); 8.89 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.25-7.35 (2H, m); 7.12-7.24 (3H, m); 6.31 (1H, d); 5.99-6.12 (3H, m); 5.71 (1H, s); 3.84 (2H, t); 3.61 (3H, s); 2.73 (1H, s a); 2.32 (2H, t); 1.86 (2H, m).

35 EJEMPLO 351: PREPARACIÓN DE acetato de 2-(3-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo

40 El acetato de 2-(3-(2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil-4-metiltiazolio (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.070 mL; 0.505 mmoles) en etanol (1.5 mL), 5-(2-acetoxietil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.331 g; 0.999 mmoles) y una solución de 3,5-dimetoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metil)anilina (0.999 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 70°C durante la noche. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano proporcionó 0.250 g (50%) del compuesto deseado como un aceite. ESI/APCI(+): 513 (M+H). ESI/APCI(-): 511 (M-H).

45 EJEMPLO 352: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona

50 La 2-((3,5-Dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 2-(3-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)etilo (0.250 g; 0.488 mmoles) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) y carbonato de potasio (0.135 g; 0.977 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 70%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de etanol proporcionó 0.086 g (37%) del compuesto deseado como un sólido beige. ESI/APCI(+): 471 (M+H). ESI/APCI(-): 469 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11.99 (1H, s a); 8.74 (1H, s); 8.58 (1H, d); 8.01 (1H, s); 7.59 (1H, d); 7.36 (1H, d); 7.00-7.20 (2H, m); 6.80 (1H, t); 6.64 (1H, s); 6.26 (2H, s); 6.09 (2H, s); 5.74 (1H, s); 4.62 (1H, t); 3.62 (6H, s); 3.58 (2H, m); 2.79 (2H, t).

55 EJEMPLO 353: PREPARACIÓN DE acetato de 3-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)propilo

El acetato de 3-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), tert-butilo 5-(3-acetoxipropil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato (0.353 g; 1.022 mmoles) y una solución de 5-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metileno)piridin-3-amina (0.951 mmoles) en etanol (2 mL) y se calentó a 60°C durante 72 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.233 g (46%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 498 (M+H). ESI/APCI(-): 496 (M-H).

EJEMPLO 354: PREPARACIÓN DE 1-(5-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona

A una solución de acetato de 3-(3-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetil)-1H-indol-5-il)propilo (0.233 g; 0.468 mmoles) en una mezcla de metanol (3 mL), THF (3 mL) y agua (0.5 mL) se agregó carbonato de potasio (0.135 g; 0.977 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavaron con una solución reguladora de ácido cítrico (pH 5). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 7%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 3) proporcionó 0.040 g (19%) de 1-(5-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)etanona como un sólido beige. ESI/APCI(+): 456 (M+H). ESI/APCI(-): 454 (M-H).

EJEMPLO 355: PREPARACIÓN DE acetato de 3-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo

El acetato de 3-(3-(2-(5-Metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-io (0.135 g; 0.500 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-(3-acetoxipropil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0.340 g; 0.984 mmoles) y una solución de 5-metoxi-N-((5-metoxipirazin-2-il)metileno)piridin-3-amina (0.941 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 48 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.397 g (64%) del compuesto deseado como un sólido marrón. ESI/APCI(+): 490 (M+H). ESI/APCI(-): 488 (M-H).

EJEMPLO 356: PREPARACIÓN DE 1-(5-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

La 1-(5-(3-Hidroxi-propil)-1H-indol-3-il)-2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de una solución de acetato de 3-(3-(2-(5-metoxipirazin-2-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo (0.297 g; 0.607 mmoles) en THF (4 mL) y metanol (4 mL) y carbonato de potasio (0.171 g; 1.237 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 5 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.090 g (33%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. ESI/APCI(+): 448 (M+H).

EJEMPLO 357: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona

Eta 1: A una suspensión de 1-(7-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.089 g; 0.319 mmoles) en diclorometano (4.3 mL) se agregó trietilamina (0.065 mL; 0.498 mmoles) y cloruro de mesilo (0.028 mL; 0.468 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente metansulfonato de 2-(3-(2-fenilacetil)-1H-indol-7-il)etilo el cual se utilizó sin purificación adicional. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

A una solución de metansulfonato de 2-(3-(2-fenilacetil)-1H-indol-7-il)etilo (0.319 mmoles) en metanol (3.6 mL) se agregó tiometóxido de sodio (0.045 g; 0.642 mmoles). Después de 18 h a temperatura ambiente, se agregó otra vez tiometóxido de sodio (0.045 g; 0.642 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8.5 horas. Después de la adición de tiometóxido de sodio (0.018 g; 0.257 mmoles), se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (15% a 50%) en heptano proporcionó 0.041g (42%) de 1-(7-(2-(metiltio)etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 310 (M+H). ESI/APCI(-): 308 (M-H).

Eta 2: A una solución de 1-(7-(2-(metiltio)etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.087 g; 0.236 mmoles) en diclorometano (1 mL) enfriada a 0°C se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.125 g; 0.507 mmoles) en porciones. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.040 g; 0.174 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (40% a 90%) en heptano proporcionó 0.037 g (46%) de 1-(7-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)-2-

feniletanona como un polvo blanco. ESI/APCI(+): 342 (M+H); 364 (M+Na). ESI/APCI(-): 340 (M-H).

5 Etapa 3: A una solución de 1-(7-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona (0.037 g; 0.108 mmoles) en THF (1.3 mL) enfriada a 0°C se agregó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.058 g; 0.154 mmoles) en THF (1.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. 3,5-Dimetoxianilina (0.167 g; 1.090 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico 1 N. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo (40% a 90%) en heptano proporcionó 0.035 g (66%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona como un polvo beige. ESI/APCI(+): 493 (M+H); 515 (M+Na). ESI/APCI(-): 491 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.22 (1H, s a); 8.93 (1H, s); 8.06 (1H, t); 7.63 (2H, m); 7.26 (2H, m); 7.13-7.20 (3H, m); 6.35 (1H, d); 6.11 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.71 (1H, s); 3.61 (6H, s); 3.47 (2H, m); 3.33 (2H, m); 3.2 (3H, s).

10 EJEMPLO 358: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)etanona

20 Etapa 1: La 1-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-indol-3-il)-2-(4-fluorofenil)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de una solución de 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-indol (0.130 g; 0.449 mmoles) en diclorometano (2.5 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (0.584 mL; 0.584 mmoles) y una solución de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0.101 g; 0.584 mmoles) en diclorometano (1 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 100%) en heptano proporcionó 0.042 g (22%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H).

25 Etapa 2: La 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general P a partir de una solución de 1-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-indol-3-il)-2-(4-fluorofenil)etanona (0.042 g; 0.099 mmoles) en THF (1 mL) y tribromuro de feniltrimetilamonio (0.045 g; 0.118 mmoles). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano proporcionó 0.020 g (52%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+): 390, 392 (M+H). ESI/APCI(-): 388, 390 (M-H).

30 Etapa 3: La 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general E a partir de 2-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)etanona (0.020 g; 0.051 mmoles) y 3,5-dimetoxianilina (0.039 g; 0.256 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) y se irradió en un horno de microondas a 100°C durante 15 minutos. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (20% a 100%) en heptano proporcionó 0.008 g (34%) del compuesto deseado como un sólido. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

35 EJEMPLO 359: PREPARACIÓN DE acetato de 3-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo

40 El acetato de 3-(3-(2-(4-Fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general K a partir de una mezcla de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi)etil)-4-metilthiazol-3-ilo (0.133 g; 0.486 mmoles) y trietilamina (0.100 mL; 0.717 mmoles) en etanol (0.5 mL), 5-(3-acetoxipropil)-3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.350 g; 1.013 mmoles) y una solución de N-(4-fluorobencilideno)-5-metoxipiridin-3-amina (0.967 mmoles) en etanol (1 mL) calentada a 60°C durante 24 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano proporcionó 0.193 g (40%) del compuesto deseado como un aceite marrón. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

45 EJEMPLO 360: PREPARACIÓN DE 2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona

50 La 2-(4-fluorofenil)-1-(5-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-3-il)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general S a partir de un acetato de 3-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)acetil)-1H-indol-5-il)propilo (0.193 g; 0.406 mmoles) en una mezcla de THF (3 mL) y metanol (3 mL) y carbonato de potasio (0.117 g; 0.847 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 5 horas. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de metanol (0% a 5%) en diclorometano seguido por precipitación a partir de diclorometano proporcionó 0.027 g (15%) del producto deseado como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H).

EJEMPLO 361: PREPARACIÓN DE 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)etanona

55 Etapa 1: La 2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general O a partir de 5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-indol (0.430 g; 1.561 mmoles) en diclorometano (5 mL), una solución de cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (0.322 mL; 0.322 mmoles) y una solución de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0.322 mL; 2.351 mmoles) en diclorometano (5 mL). Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (2% a 70%) en heptano proporcionó 0.062 (13%) del compuesto deseado. ESI/APCI(+):

298 (M+H). ESI/APCI(-): 296 (M-H).

Etapa 2: A una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)etanona (0.060 g; 0.202 mmoles) en THF (2.5 mL) enfriada a 0°C se agregó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (0.106 g; 0.282 mmoles) en THF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó 3,5-dimetoxianilina (0.309 g; 2.021 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, una solución de ácido clorhídrico 1 N se agregó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (5% a 50%) en diclorometano seguido por la purificación por HPLC preparativa (Columna XBridge; método 2) proporcionó 0.025 g (28%) de 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)etanona como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.07 (1H, s a); 8.84 (1H, d); 7.99 (1H, s); 7.59-7.72 (2H, m); 7.36 (1H, d); 7.02-7.19 (3H, m); 5.98-6.13 (3H, m); 5.74 (1H, s); 3.62 (6H, s); 3.52-3.60 (2H, m); 2.78 (2H, t).

Sin estar limitados, algunos ejemplos más de compuestos de la presente invención los cuales pueden prepararse al utilizar protocolos similares como se describen en la presente son los siguientes:

- 15 Ácido 4-(3-((1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxifenil)butanoico;
 2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-1-(1H-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(2-(metilsulfonil)etyl)fenil)amino)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-((metilsulfonil)-metil)-1H-indol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanona;
- 20 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-(7-(3-aminopropil)-1H-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)etanona;
 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(3-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)etanona;
 ácido 3-(3-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(5-fenilisoxazol-3-il)acetil)-1H-indol-5-il)propanoico;
 1-(5-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona;
 1-metil-4-((2-(5-(2-(metilsulfonil)etyl)-1H-indol-3-il)-2-oxo-1-fenyletyl)amino)pirrolidin-2-ona;
- 25 1-(1H-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-((metilamino)metil)fenil)amino)-2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b])piridin-2-il)etanona;
 2-(6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]tiazol-2-il)-2-((3-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)etanona;
 2-((3-(2-aminoetoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanona;
 2-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(1H-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)etanona;
 2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(tiazolo[4,5-b])pirazin-2-il)etanona;
- 30 ácido 2-(3-((1-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxifenil)acético;
 2-((3-(3-aminopropoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(tieno[2,3-b])piridin-2-il)etanona;
 1-(5-(aminometil)-1H-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)etanona;
 1-(7-(aminometil)-1H-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)etanona;
 1-(5-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)etanona;
- 35 1-(1H-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)amino)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(1H-indol-3-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)-2-(p-tolil)etanona;
 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil)amino)-1-(7-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)etanona;
- 40 2-((3-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxietyl)-1H-indol-3-il)-2-feniletanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-(dimetilamino)etyl)-1H-indol-3-il)-2-(4-fluorofenil)etanona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(2-hidroxietyl)-1-metil-1H-indazol-3-il)etanona;

- 2-(4-fluorofenil)-2-((3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)amino)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)etanolona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)etanolona;
 2-(4-fluorofenil)-1-(1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-((metilsulfonil)metil)fenil)amino)etanolona;
 2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-2-(3-metilpiridin-2-il)-1-(7-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol-3-il)etanolona; y
 5 ácido 3-(3-(2-(6-cianopiridin-2-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)acetil)-1*H*-indol-5-il)propanoico.

Parte B

EJEMPLO 362: ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Para virus del Dengue: Se sembraron células Vero-B (5×10^4) en placas de 96 pozos. Un día después, el medio de cultivo se reemplazó con 100 μ L de un medio de ensayo que contenía una dilución de 2x en serie del compuesto (margen de concentración: 50 μ g/mL - 0.004 μ g /mL) y 100 μ L de inóculo del virus del dengue (DENV). Después de un período de incubación de 2 horas, la monocapa celular se lavó 3 veces con el medio de ensayo para eliminar el virus residual, no adsorbido y los cultivos se incubaron aún más durante 4 días (DENV-2 NGC), 5 días (cepa DENV-4 Dak HD 34 460) o 7 u 8 días (cepa DENV-1 Djibouti D1/H/IMTSSA/98/606 y prototipo H87 de la cepa DENV-3) en presencia del inhibidor. Se cultivó el sobrenadante y se determinó la carga viral de ARN por RT-PCR cuantitativa en tiempo real. La concentración efectiva al 50% (CE_{50}), la cual se definió como la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la replicación viral de ARN en 50%, se determinó utilizando una interpolación logarítmica.

La actividad antiviral de los compuestos contra DENV-2 NGC también se probó en células epiteliales basales alveolares adenocarcinómicas de humano (células A549), utilizando el protocolo descrito en lo anterior con la diferencia de que se sembraron menos células/pozo (2×10^4 células/pozo).

Para el virus de la fiebre amarilla: Se sembraron células Vero-B (5×10^4) en placas de 96 pozos. Un día después, el medio de cultivo se reemplazó con 100 μ L del medio de ensayo que contenía una dilución de 2x en serie del compuesto (margen de concentración 50 μ g/mL - 0.004 μ g/mL) y 100 μ L del inóculo del virus de la fiebre amarilla (YFV-17D). Después de un período de incubación de 2 horas, la monocapa celular se lavó 3 veces con un medio de ensayo para eliminar el virus residual, no adsorbido y los cultivos se incubaron aún más durante 4 días en presencia del inhibidor. Se cosechó el supernadante y se determinó la carga viral de ARN por RT-PCR cuantitativa en tiempo real. La concentración efectiva al 50% (CE_{50}), la cual se define como la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la replicación viral de ARN en un 50%, se determinó utilizando una interpolación logarítmica.

PCR Transcriptasa cuantitativa inversa (RT-qPCR)

El ARN se aisló a partir de 100 μ L (o en algunas circunstancias 150 μ L) de sobrenadante con el kit NucleoSpin 96 Virus (Macherey-Nagel, Düren, Alemania) como se describe por el fabricante. Las secuencias de los cebadores TaqMan (DENV-For, DENV-Rev, YFV-For, YFV-Rev; Tabla 2) y sondas TaqMan (Sonda DENV-Probe y Sonda YFV; Tabla 2) que se seleccionaron del gen 3 no estructural (NS3) o NS5, de los flavivirus respectivos utilizaron el software Primer Express (versión 2.0; Applied Biosystems, Lennik, Bélgica). La sonda TaqMan se etiquetó de fluorescente con 6-carboxifluoresceína (FAM) en el extremo 5' como el tinte indicador, y con unión al surco menor (MGB) en el extremo 3' como el desactivador (Tabla 2). La RT-PCR cuantitativa en una etapa, se realizó en un volumen total de 25 μ L, que contiene 13.9375 μ L de H₂O, 6.25 μ L de mezcla maestra (Eurogentec, Seraing, Bélgica), 0.375 μ L de cebador directo, 0.375 μ L de cebador inverso, 1 μ L de sonda, 0.0625 μ L de transcriptasa inversa (Eurogentec) y 3 μ L de muestra. La RT-PCR se realizó utilizando el Sistema de PCR en Tiempo Real Rápida ABI 7500 (Applied Biosystems, Branchburg, Nueva Jersey, EE. UU.) utilizando las siguientes condiciones: 30 minutos a 48°C y 10 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos de 15 s a 95°C y 1 minuto a 60°C. Los datos se analizaron utilizando el software ABI PRISM 7500 SDS (versión 1.3.1; Applied Biosystems). Para la cuantificación absoluta, se generaron curvas estándar utilizando diluciones por un factor 10 de las preparaciones de plantilla de concentraciones conocidas.

Tabla 2: Cebadores y sondas utilizadas durante la RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

Cebador/Sonda	Secuencia (5' → 3') ^a	Fuente ^b	Objetivo
DENV-Directa	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA (SEQ ID NO.1)	DENV 2 NGC	NS3
DENV-Inversa	TCTTAACGTCCGCCCATGAT (SEQ ID NO.2)		
DENV-Sonda	FAM-ATTCCACACAATGTGGCAT-MGB (SEQ ID NO.3)		

DenS	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID NO.4)	DENV-1, -3, -4	NS5
DenAS1-3	CATTCCATTTTCTGGCGTTC (SEQ ID NO.5)	DENV-1, -3	
DenAS4	CAATCCATCTTGCGGCGCTC (SEQ ID NO.6)	DENV-4	
Sonda DEN_1-3	FAM-CAGCATCATTCCAGGCACAG-MGB (SEQ ID NO.7)	DENV-1, -3	
Sonda DEN_4	FAM-CAACATCAATCCAGGCACAG-MGB (SEQ ID NO.8)	DENV-4	
YFV-Directa	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID NO.9)	YFV-17D	NS3
YFV-Inversa	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID NO.10)		
YFV-Sonda	FAM-TTCCACACAATGTGGCATG-MGB (SEQ ID NO.11)		

^a El tinte indicador (FAM) y los elementos de desactivación (MGB/TAMRA) se indican en letras negritas y cursivas.

^b La secuencia de nucleótidos y posición de los cebadores y sondas dentro del genoma se dedujeron a partir de la secuencia de nucleótidos de DENV 2 NGC (No. de Acceso GenBank M29095; Irie et al., 1989), serotipo 1 del virus del dengue cepa Djibouti D1/H/IMTSSA/98/606 (No. de Acceso GenBank AF298808), prototipo de la cepa H87 del serotipo 3 del virus del dengue (c93130), serotipo 4 del virus del dengue cepa Dak HD 34 460 (sólo parcial, secuencias disponibles sin publicar) y YFV-17D (No. de Acceso GenBank X03700; Rice et al., 1985).

Ensayo Citotóxico

Los efectos citotóxicos potenciales de los compuestos se evaluaron en células Vero-B quiescentes sin infectar. Las células se sembraron con una densidad de 5×10^4 células/pozo en una placa de 96 pozos en la presencia de diluciones seriales por un factor dos (que oscilan de 50 $\mu\text{g/mL}$ - 0.004 $\mu\text{g/mL}$) del compuesto y se incubaron durante 4 días. El medio de cultivo se descartó y se agregaron 100 μL de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfopenil)-2H-tetrazolio/fenazinmetosulfato (MTS/PMS; Promega, Leiden, Países Bajos) en PBS en cada pozo. Después de un periodo de incubación de 2 horas a 37°C, se determinó la densidad óptica a 498 nm. La actividad citotóxica se calculó utilizando la siguiente fórmula: % de viabilidad celular = $100 \times (\text{OD}_{\text{compuesto}}/\text{OD}_{\text{cc}})$, donde $\text{OD}_{\text{compuesto}}$ y OD_{cc} corresponden a la densidad óptica a 498 nm de los cultivos celulares sin infectar tratados con el compuesto y aquellos cultivos celulares sin infectar y sin tratar, respectivamente. La concentración citotóxica al 50% (es decir, la concentración que reduce el número de células total con 50%; CC_{50}) se calculó utilizando interpolación lineal.

Se utilizó un protocolo similar para evaluar la citotoxicidad en células A549 con la diferencia de que aquellas células se sembraron a 2×10^4 células/pozo.

La Tabla 3 muestra la actividad contra DENV-2 en células Vero-B y la citotoxicidad de algunos compuestos de los ejemplos de la invención.

Código	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	0.08	29	380	CPD-036	0.04	14	333
CPD-002	0.01	16	2307	CPD-037	1.20	19	16
CPD-003	0.11	13	114	CPD-039	2.48	15	6
CPD-004	0.19	11	57	CPD-040	4.24	> 129	> 30
CPD-005	0.93	5	6	CPD-041	0.50	14	29
CPD-006	0.75	6	8	CPD-042	12.51	> 138	> 11

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-007	2.53	5	2	CPD-043	0.29	> 126	> 440
CPD-008	2.42	12	5	CPD-044	6.48	65	10
CPD-009	0.66	4	7	CPD-045	0.06	> 139	> 2183
CPD-010	0.07	18	244	CPD-046	0.65	17	26
CPD-011	1.66	23	14	CPD-047	0.42	16	39
CPD-012	0.05	14	297	CPD-048	2.09	> 115	> 54
CPD-013	0.002	9	5726	CPD-049	0.08	> 134	> 1642
CPD-014	0.02	8	354	CPD-050	2.40	87	36
CPD-015	0.02	22	1065	CPD-051	2.47	> 125	> 51
CPD-016	5.01	54	11	CPD-052	3.72	52	14
CPD-018	0.37	19	52	CPD-053	0.02	18	774
CPD-019	0.14	71	514	CPD-054	2.09	> 115	> 54
CPD-020	0.14	16	114	CPD-055	0.07	50	759
CPD-021	1.62	> 115	> 70	CPD-056	0.45	> 139	> 312
CPD-022	12.80	77	6	CPD-057	6.05	15	2
CPD-023	0.30	16	53	CPD-058	2.85	64	22
CPD-024	0.50	14	27	CPD-059	1.25	16	13
CPD-025	0.68	48	69	CPD-060	10.33	> 113	> 10
CPD-026	17.19	> 138	>8	CPD-061	1.71	59	34
CPD-027	0.13	15	111	CPD-062	0.58	> 134	> 230
CPD-028	135.17	> 144	> 1	CPD-063	14.33	> 134	>9
CPD-029	0.84	65	78	CPD-064	8.75	72	8
CPD-030	0.09	> 126	> 1412	CPD-065	12.10	90	7
CPD-031	50.19	> 145	> 2	CPD-066	6.32	95	15
CPD-032	55.53	> 146	>2	CPD-067	0.04	20	546
CPD-033	9.15	71	8	CPD-068	1.32	12	9

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-034	46.49	> 151	> 3	CPD-069	2.13	71	33
CPD-035	2.11	14	7	CPD-070	3.27	90	27
CPD-071	60.85	135	2	CPD-109	0.53	84	159
CPD-072	6.84	68	10	CPD-110	0.58	73	127
CPD-073	2.35	76	32	CPD-111	0.44	> 115	> 263
CPD-074	0.81	77	95	CPD-112	3.27	12	4
CPD-075	1.52	102	67	CPD-113	0.49	> 112	> 232
CPD-076	3.77	115	31	CPD-114	1.10	52	48
CPD-077	0.04	13	313	CPD-115	10.58	49	5
CPD-078	11.64	109	9	CPD-116	0.14	13	88
CPD-080	0.99	> 124	> 125	CPD-117	3.57	> 133	> 37
CPD-081	10.76	50	5	CPD-118	0.01	13	943
CPD-082	61.85	109	2	CPD-119	0.03	13	372
CPD-083	0.03	26	941	CPD-120	0.02	11	674
CPD-084	0.03	> 127	> 4185	CPD-121	5.76	60	10
CPD-085	0.07	16	227	CPD-122	0.02	16	785
CPD-086	0.04	12	329	CPD-123	0.05	15	337
CPD-087	0.80	> 128	> 161	CPD-124	0.56	3	5
CPD-088	2.53	> 121	> 48	CPD-125	7.19	> 138	>19
CPD-089	0.67	> 139	> 208	CPD-126	0.07	16	241
CPD-090	2.90	13	5	CPD-127	2.15	72	33
CPD-092	0.10	19	184	CPD-128	0.56	63	113
CPD-093	16.79	87	5	CPD-129	1.09	> 108	> 99
CPD-094	0.14	11	77	CPD-130	0.03	15	749
CPD-096	2.90	> 121	> 42	CPD-131	0.01	13	1779
CPD-097	2.32	12	5	CPD-132	0.05	12	235

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-098	10.69	> 121	> 11	CPD-133	0.04	19	499
CPD-099	1.76	12	7	CPD-134	0.46	49	106
CPD-100	12.03	42	3	CPD-135	40.66	> 124	> 3
CPD-101	4.90	11	2	CPD-136	0.22	> 120	> 545
CPD-102	0.62	65	105	CPD-137	0.05	> 128	> 2762
CPD-103	12.43	> 138	> 11	CPD-138	0.27	20	74
CPD-104	0.35	65	186	CPD-139	0.02	20	915
CPD-105	1.23	14	11	CPD-140	2.15	53	24
CPD-106	8.93	> 120	> 13	CPD-141	1.63	44	27
CPD-107	7.88	20	3	CPD-142	0.10	13	137
CPD-144	0.06	20	320	CPD-198	0.14	16	119
CPD-146	0.05	25	498	CPD-199	24.90	> 120	>4
CPD-148	0.07	44	594	CPD-200	2.24	54	24
CPD-149	0.03	14	554	CPD-201	12.23	74	6
CPD-150	0.03	105	3956	CPD-202	8.33	104	12
CPD-151	0.09	> 133	> 1443	CPD-203	0.73	> 134	> 185
CPD-152	0.09	75	814	CPD-205	0.06	14	244
CPD-153	0.29	> 133	> 454	CPD-206	0.02	12	625
CPD-154	0.06	44	778	CPD-207	3.83	16	4
CPD-155	0.08	15	191	CPD-208	0.37	> 102	> 279
CPD-156	0.02	11	665	CPD-209	1.12	> 100	> 89
CPD-157	0.05	15	299	CPD-210	0.20	13	68
CPD-158	0.09	63	746	CPD-211	2.83	> 111	> 39
CPD-159	0.11	67	624	CPD-212	0.42	> 110	> 260
CPD-170	0.44	26	58	CPD-213	0.06	15	256
CPD-173	0.02	69	3693	CPD-214	0.03	16	469

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-174	10.07	61	6	CPD-215	0.16	14	90
CPD-179	5.30	135	26	CPD-216	0.84	> 106	> 127
CPD-180	56.97	> 145	> 2	CPD-217	0.25	11	44
CPD-181	4.22	> 122	> 28	CPD-218	2.39	13	6
CPD-182	3.01	12	4	CPD-219	0.52	86	166
CPD-183	15.20	86	6	CPD-221	29.28	80	3
CPD-184	22.42	70	3	CPD-222	0.13	> 129	> 1003
CPD-186	4.35	40	9	CPD-223	57.95	> 128	>2
CPD-187	3.18	58	18	CPD-224	0.05	> 134	> 2622
CPD-189	0.93	> 145	> 156	CPD-225	0.38	> 134	> 357
CPD-190	1.71	11	7	CPD-226	0.07	73	1005
CPD-191	2.58	13	5	CPD-227	0.27	> 124	> 454
CPD-192	5.62	50	9	CPD-228	1.62	13	8
CPD-193	0.72	> 133	> 185	CPD-229	2.40	> 115	> 48
CPD-194	0.94	61	65	CPD-230	0.12	21	176
CPD-195	12.73	65	5	CPD-231	1.22	18	15
CPD-196	62.56	> 139	>2	CPD-232	0.10	> 125	> 1206
CPD-197	3.30	> 139	> 42	CPD-233	0.01	11	817
CPD-234	0.05	15	319	CPD-270	0.13	> 128	> 1001
CPD-235	0.004	13	3701	CPD-272	0.47	> 124	> 263
CPD-236	0.02	69	4562	CPD-273	0.32	> 122	> 382
CPD-237	1.35	> 113	> 84	CPD-274	0.39	100	257
CPD-238	0.04	> 125	> 3548	CPD-275	9.96	> 126	> 13
CPD-239	22.65	> 125	> 6	CPD-276	2.62	23	9
CPD-240	0.11	63	578	CPD-277	0.29	16	54
CPD-241	0.04	58	1531	CPD-278	0.27	> 125	> 455

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-242	0.04	59	1340	CPD-279	0.18	> 124	> 682
CPD-243	1.69	13	8	CPD-280	0.78	> 139	> 179
CPD-245	0.08	16	192	CPD-281	0.21	> 128	> 612
CPD-246	0.32	16	51	CPD-282	0.26	> 128	> 490
CPD-247	0.42	15	37	CPD-283	0.17	56	323
CPD-248	0.56	15	27	CPD-284	0.62	74	120
CPD-249	0.10	53	553	CPD-285	0.04	50	1327
CPD-250	0.22	15	65	CPD-286	1.05	> 126	> 120
CPD-251	0.07	14	195	CPD-287	0.44	> 132	> 303
CPD-252	0.48	68	140	CPD-288	0.12	77	620
CPD-254	0.02	13	743	CPD-289	0.06	68	1150
CPD-255	0.04	63	1535	CPD-290	0.88	> 125	> 142
CPD-256	0.19	83	433	CPD-291	0.06	53	872
CPD-257	0.45	17	37	CPD-292	0.06	68	1043
CPD-258	1.47	72	49	CPD-293	0.001	65	50498
CPD-259	0.54	14	26	CPD-294	0.02	41	2598
CPD-260	0.08	> 126	> 1681	CPD-295	0.03	18	679
CPD-261	0.39	15	40	CPD-296	0.05	31	605
CPD-262	0.06	71	1099	CPD-297	0.03	22	668
CPD-263	2.18	13	6	CPD-298	0.42	> 116	> 278
CPD-264	0.51	> 124	> 244	CPD-299	0.02	62	3136
CPD-265	0.02	> 124	> 5616	CPD-300	1.29	50	39
CPD-266	0.06	> 124	> 2222	CPD-301	0.08	89	1097
CPD-267	1.30	79	61	CPD-302	0.65	15	23
CPD-268	0.46	15	34	CPD-303	0.52	71	135
CPD-269	0.48	13	28	CPD-305	0.09	> 116	> 1263

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-307	0.18	> 124	> 702	CPD-338	0.01	> 124	> 16618
CPD-309	0.54	74	138	CPD-339	0.09	19	205
CPD-310	0.06	25	454	CPD-340	0.02	> 119	> 6223
CPD-311	2.58	77	30	CPD-341	0.002	12	6121
CPD-312	4.67	69	15	CPD-343	0.19	> 119	> 637
CPD-313	0.04	58	1464	CPD-344	0.09	94	1054
CPD-314	0.21	50	240	CPD-345	0.21	106	493
CPD-315	0.05	13	265	CPD-346	0.01	54	9945
CPD-316	0.02	29	1180	CPD-347	0.98	6	6
CPD-317	0.58	88	153	CPD-348	0.10	14	151
CPD-318	0.06	54	967	CPD-350	0.01	46	3462
CPD-319	0.12	20	172	CPD-351	0.11	65	605
CPD-320	0.07	> 124	> 1781	CPD-352	0.29	71	247
CPD-321	0.11	33	310	CPD-353	0.10	56	582
CPD-322	0.02	51	2855	CPD-355	0.03	44	1511
CPD-323	0.35	58	166	CPD-356	0.12	13	113
CPD-324	0.01	30	3306	CPD-357	1.35	55	40
CPD-325	0.09	68	731	CPD-358	0.18	63	345
CPD-326	0.001	13	9127	CPD-359	0.10	52	501
CPD-327	0.35	11	33	CPD-360	0.04	> 124	> 3541
CPD-328	0.01	13	1231	CPD-361	0.09	50	586
CPD-329	0.01	41	2980	CPD-362	0.09	41	470
CPD-330	4.63	> 139	> 30	CPD-364	1.12	62	55
CPD-331	0.02	14	736	CPD-365	2.03	12	6
CPD-332	0.04	20	527	CPD-366	0.26	78	293
CPD-333	0.04	90	2078	CPD-367	0.04	> 103	> 2863

ES 2 753 966 T3

Código	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI	Code	CE₅₀(μM)	CC₅₀(μM)	SI
CPD-334	0.07	122	1746	CPD-369	0.01	11	1306
CPD-335	0.02	18	909	CPD-370	0.06	66	1152
CPD-336	0.01	> 123	> 8498	CPD-371	0.03	12	389
CPD-337	0.005	15	3237				

La Tabla 4 muestra el efecto contra DENV-1, DENV-3 y DENV-4 en células Vero-B de algunos compuestos de los ejemplos de la invención.

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Código	CE₅₀(μM)	CE₅₀(μM)	CE₅₀(μM)	Código	CE₅₀(μM)	CE₅₀(μM)	CE₅₀(μM)
CPD-001	1.60	29.40	4.45	CPD-128	7.50	18.37	ND
CPD-002	0.54	<0.5	27.20	CPD-130	0.35	1.70	7.42
CPD-004	4.53	8.55	ND	CPD-131	0.25	0.68	4.77
CPD-010	1.29	3.54	5.43	CPD-132	2.45	3.47	ND
CPD-012	4.42	< 0.5	ND	CPD-133	2.25	4.17	ND
CPD-013	0.09	<0.5	1.81	CPD-137	0.67	3.81	2.78
CPD-019	067	2.18	8.38	CPD-138	3.21	6.52	ND
CPD-020	15.08	ND	ND	CPD-139	0.65	0.46	3.81
CPD-025	7.89	12.95	11.76	CPD-142	1.71	3.97	ND
CPD-027	2.10	9.90	3.70	CPD-144	2.89	3.08	ND
CPD-029	2.82	ND	ND	CPD-146	0.69	2.72	4.25
CPD-030	4.80	6.24	13.15	CPD-148	1.65	5.54	2.87
CPD-036	2.43	3.42	5.85	CPD-149	2.88	4.01	5.72
CPD-043	3.38	5.88	4.76	CPD-150	1.28	1.07	8.87
CPD-045	0.64	0.87	11.05	CPD-151	0.53	2.10	4.87
CPD-049	2.21	10.54	2.27	CPD-152	2.05	0.99	5.62
CPD-051	5.76	24.23	32.63	CPD-153	6.26	2.26	3.68
CPD-053	1.64	11.18	7.11	CPD-154	3.92	4.40	9.87
CPD-055	1.86	3.38	4.44	CPD-155	2.94	ND	ND

ES 2 753 966 T3

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)
CPD-056	10.57	69.18	5.92	CPD-156	0.61	2.12	3.37
CPD-067	<0.5	1.20	ND	CPD-157	1.31	0.85	5.10
CPD-077	1.42	2.07	4.27	CPD-158	2.50	2.19	7.20
CPD-083	0.54	0.71	2.52	CPD-159	1.48	3.16	6.86
CPD-084	<0.5	2.38	3.09	CPD-173	30.71	ND	ND
CPD-086	0.97	1.05	3.57	CPD-193	23.67	18.93	5.44
CPD-087	6.05	ND	ND	CPD-194	ND	ND	18.69
CPD-092	ND	0.93	6.73	CPD-203	5.09	5.06	5.32
CPD-104	3.85	24.02	14.88	CPD-206	0.37	067	1.52
CPD-116	4.19	9.30	ND	CPD-208	ND	6.65	6.95
CPD-118	0.44	3.68	ND	CPD-210	1.03	ND	ND
CPD-119	0.69	1.74	2.91	CPD-212	ND	5.90	2.64
CPD-120	2.31	5.18	ND	CPD-213	0.81	2.54	2.85
CPD-122	3.64	8.25	ND	CPD-214	0.15	0.99	4.16
CPD-123	1.60	2.56	2.64	CPD-219	ND	22.07	ND
CPD-126	2.99	8.50	6.29	CPD-222	1.81	3.27	3.14
CPD-225	ND	2.99	1.16	CPD-289	0.80	0.91	10.22
CPD-226	0.92	0.81	8.64	CPD-291	0.80	0.80	8.67
CPD-227	ND	2.91	7.45	CPD-292	0.83	1.11	7.08
CPD-229	2.81	42.99	7.55	CPD-293	0.06	0.04	1.15
CPD-230	0.35	3.53	2.56	CPD-294	0.23	0.67	7.21
CPD-232	0.85	2.69	1.15	CPD-295	0.34	1.38	6.29
CPD-233	0.22	1.29	3.09	CPD-296	0.99	1.83	3.31
CPD-234	0.76	2.00	4.19	CPD-297	ND	0.57	6.68
CPD-235	0.09	0.27	3.02	CPD-298	2.02	5.79	4.52

ES 2 753 966 T3

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)
CPD-236	0.17	0.31	2.45	CPD-299	0.50	0.78	3.65
CPD-237	ND	ND	8.31	CPD-300	5.29	21.12	4.13
CPD-238	0.54	1.65	10.17	CPD-301	1.12	0.50	4.25
CPD-240	1.20	2.38	8.73	CPD-303	3.26	ND	ND
CPD-241	0.62	0.62	5.69	CPD-305	0.44	1.02	2.56
CPD-242	0.40	0.57	7.87	CPD-307	2.43	ND	11.49
CPD-245	0.70	2.38	3.01	CPD-309	0.62	0.70	2.80
CPD-249	1.13	4.57	1.98	CPD-310	1.11	0.65	9.37
CPD-252	ND	12.56	2.29	CPD-313	0.72	1.11	5.84
CPD-254	0.67	0.80	1.15	CPD-314	1.70	2.80	8.76
CPD-255	0.75	1.66	3.36	CPD-315	0.38	1.01	1.97
CPD-256	6.76	4.49	19.90	CPD-316	0.39	0.32	4.42
CPD-258	ND	ND	9.42	CPD-317	4.13	12.84	10.63
CPD-260	6.63	22.63	5.44	CPD-318	0.22	2.32	10.84
CPD-262	2.33	6.73	8.49	CPD-319	2.84	1.70	2.27
CPD-265	0.29	1.64	4.88	CPD-320	0.96	1.17	9.44
CPD-266	0.70	4.32	3.51	CPD-321	0.40	0.32	2.74
CPD-270	1.57	1.87	ND	CPD-322	0.30	0.32	3.00
CPD-273	0.58	7.66	8.41	CPD-323	3.62	4.99	ND
CPD-278	2.84	13.20	5.80	CPD-324	0.27	0.19	5.32
CPD-279	0.62	0.89	8.66	CPD-325	0.87	1.84	7.16
CPD-281	0.85	5.57	1.12	CPD-326	0.05	0.09	1.89
CPD-282	1.24	3.12	13.13	CPD-327	1.42	4.61	2.25
CPD-283	2.83	7.14	7.89	CPD-328	0.20	0.13	2.84
CPD-285	0.84	2.20	2.31	CPD-329	0.27	0.32	2.92

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	Código	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)
CPD-288	1.90	2.70	6.33	CPD-331	0.39	0.39	3.28
CPD-332	0.72	1.35	2.84	CPD-344	ND	0.79	25.90
CPD-333	0.39	0.49	5.92	CPD-345	ND	1.73	2.94
CPD-334	1.29	0.81	16.77	CPD-346	ND	0.04	1.27
CPD-335	0.32	0.42	2.38	CPD-348	ND	ND	3.75
CPD-336	0.26	0.35	5.77	CPD-350	ND	0.28	3.11
CPD-337	0.09	0.23	0.95	CPD-351	ND	2.02	9.58
CPD-338	0.35	0.25	1.82	CPD-352	ND	3.03	8.60
CPD-339	0.81	0.82	2.93	CPD-353	ND	0.17	7.18
CPD-340	0.18	0.24	6.39	CPD-355	ND	0.30	6.17
CPD-341	ND	0.05	3.36	CPD-359	ND	ND	5.48
CPD-343	ND	3.11	ND	CPD-360	ND	ND	5.78
ND: no determinado							

La Tabla 5 muestra el efecto contra YFV en células Vero-B de algunos compuestos de los ejemplos de la invención.

Código	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	9.16	43	5
CPD-002	2.81	25	9
CPD-010	< 0.6	12	> 22
CPD-012	< 0.5	12	> 23
CPD-013	0.52	11	20
CPD-019	6.18	56	9
CPD-193	< 0.5	> 133	> 250

La Tabla 6 muestra el efecto contra DENV-2 en células A549 de algunos compuestos de los ejemplos de la invención.

Código	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-010	0.066	16	242
CPD-131	0.008	11	1447

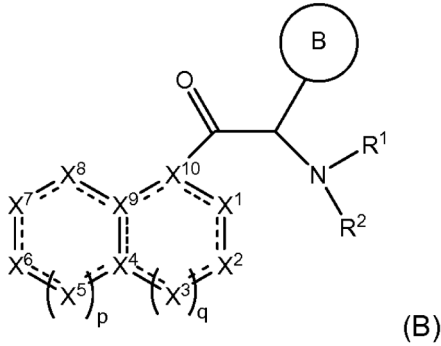
Código	CE ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
CPD-236	0.019	65	3428
CPD-242	0.010	47	4642
CPD-255	0.029	59	2030
CPD-293	0.003	> 117	> 43103
CPD-294	0.015	61	4048
CPD-320	0.006	> 124	> 22522
CPD-328	0.006	12	2140
CPD-334	0.024	85	3536
CPD-336	0.005	> 123	> 22523
CPD-338	0.026	> 124	> 4808
CPD-340	0.027	> 119	> 4425
CPD-346	0.008	60	7559
CPD-350	0.008	63	7758
CPD-360	0.027	> 124	> 4630

EJEMPLO 363: ACTIVIDAD IN VIVO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION CONTRA INFECCION DEL DENGUE

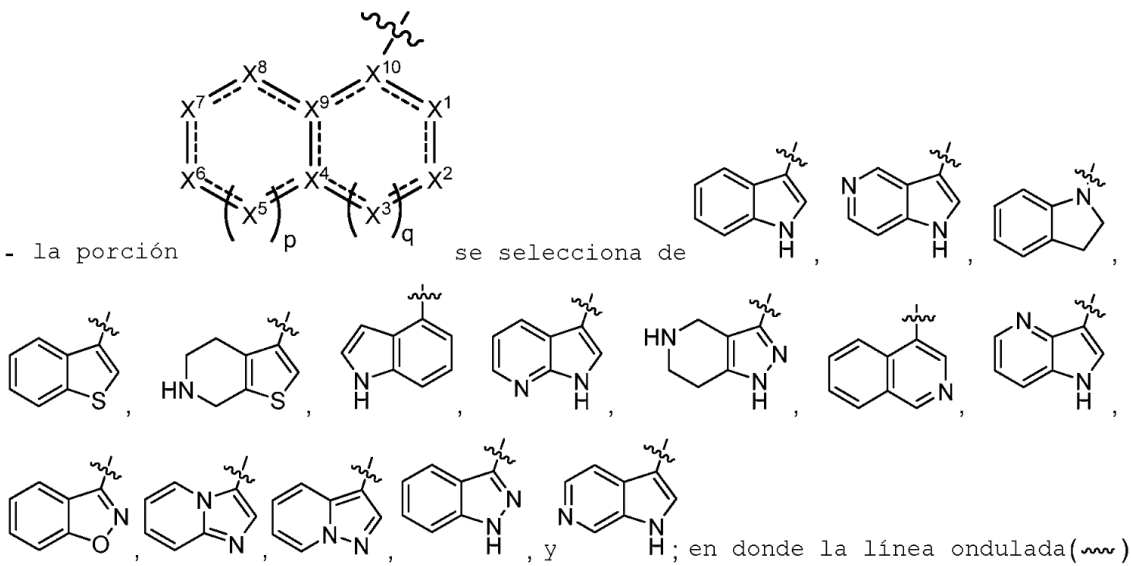
Un modelo de viremia de dengue en ratones como se describe en Schul W, Liu W, Xu HY, Flamand M, Vasudevan SG. J. Infect Dis. 2007; 95(5):665-74) (incluido en la presente para referencia) puede utilizarse para examinar la eficacia in vivo de los compuestos. En este modelo, se inocularon intraperitonealmente ratones AG129 (que carecen de receptores del interferón alfa/beta e interferón gamma) con 2×10^6 unidades formadoras de placa (PFU) de DENV-2 (cepa TSV01) en el día 0. Los ratones infectados (6 u 8 animales por grupo) se trataron inmediatamente con el compuesto para probar en una o más dosis seleccionadas mediante inyección IP, IV o SC o mediante administración oral y el vehículo como un control durante tres días consecutivos. En el día 4, se tomaron muestras de sangre, y se determinaron los títulos virales utilizando un ensayo de placa. Se estableció un modelo de mortalidad por dengue en ratones AG129 (que carecen de receptores de interferón alfa/beta e interferón gamma) como se describe en Tan et al (PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(4) y Ann Acad Med Singapore 2011; 40:523-32) (incluidos en la presente para referencia) para examinar la eficacia *in vivo* del compuesto CPD-242. Los ratones AG129 hembra (B&K Universal, RU), de 7-9 semanas de edad, se dividieron de modo aleatorizado en 3 grupos de prueba (n = 4 ó 5 por grupo): 1 grupo infectado que sólo recibió vehículo y 2 grupos infectados que se trataron con ya sea el compuesto de prueba CPD- 242 (60 mg/kg/día, sc, dos veces al día, disuelto en DMSO al 10%, Solutol al 5% en Solución Salina (0.9%)) o con el compuesto de referencia Celgosivir (100 mg/kg/día; ip, dos veces al día, disuelto en NaCl 0.9%). Los ratones se inocularon de modo subcutáneo en el día 0 con 1×10^7 unidades formadoras de placa (PFU) de la cepa D2Y98P sin ratón adaptado DENV-2, una cepa altamente infecciosa en ratones AG129, que resulta en enfermedad severa y eventualmente muerte dentro de 2 semanas. Los ratones infectados se trataron posteriormente con BID durante 17 días consecutivos con cualquier vehículo, Celgosivir o CPD- 242. Los ratones se sometieron a eutanasia tan pronto como tuvieron signos de parálisis inducida por virus y/o tuvieron pérdida $\geq 30\%$ de peso corporal. Los resultados obtenidos en este experimento *in vivo* se muestran en la Figura 1 e indican claramente que el tratamiento de ratones AG129 infectados con dengue con CPD-242 condujo a un retraso altamente significativo (p: 0.0017) en la morbilidad inducida por virus (se presenta el día de la eutanasia).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (B);

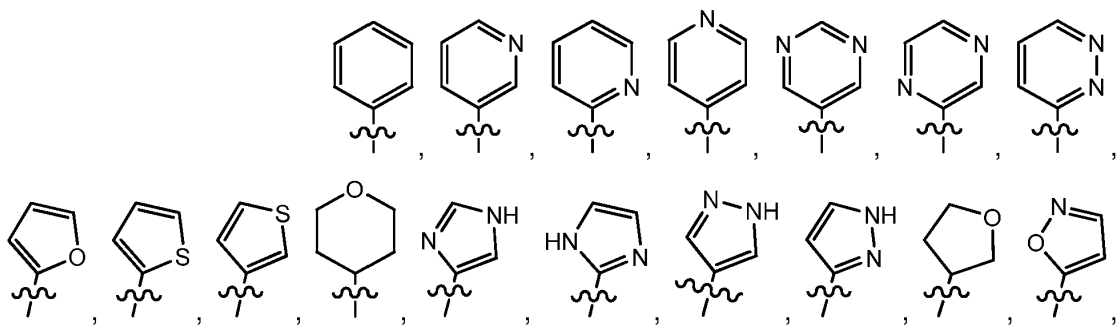


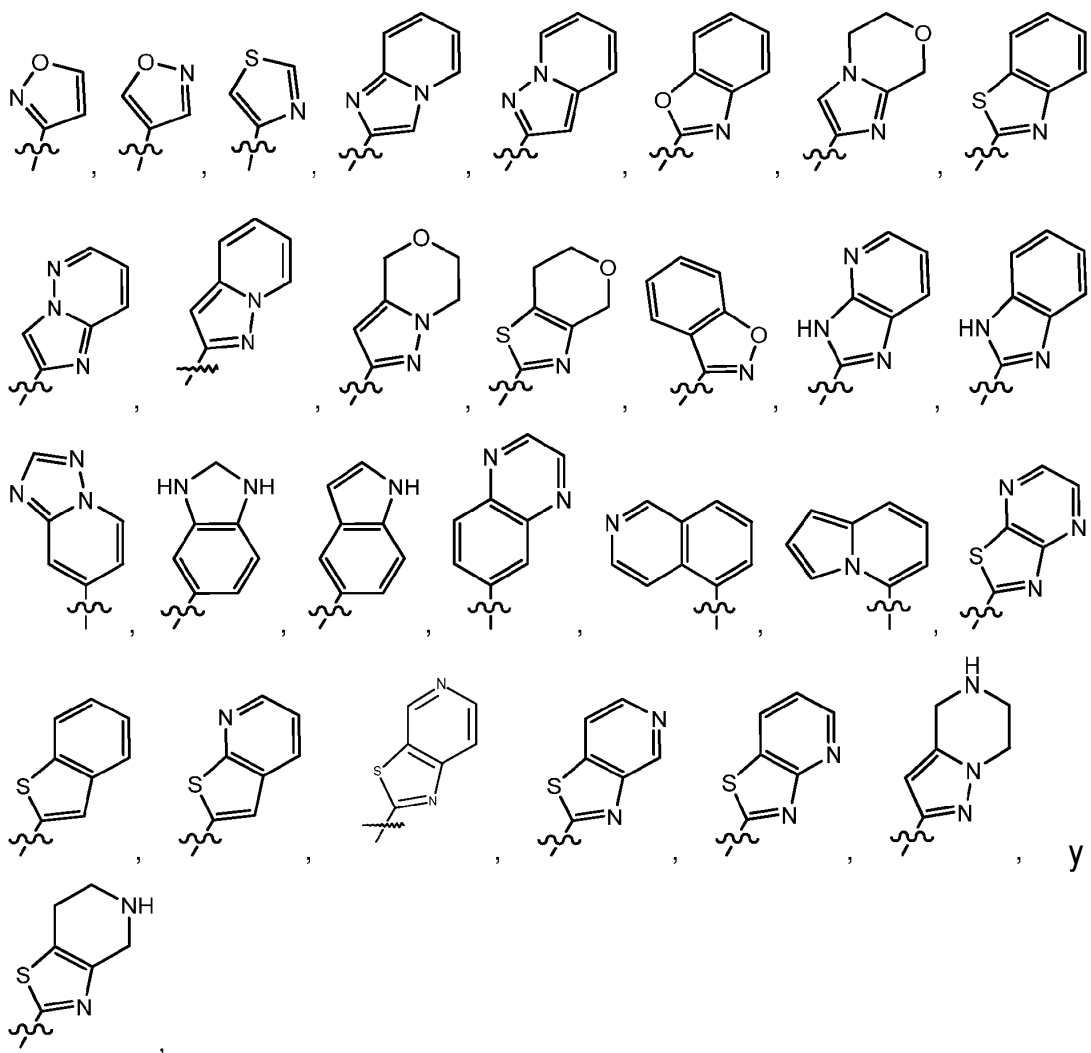
en donde



indica el punto de unión al carbonilo de la fórmula principal (B); en donde la porción se sustituye con uno o dos Z¹;

- el ciclo B se selecciona de





en donde la línea ondulada (~~~) indica el punto de unión al átomo de carbono de la fórmula principal (B), y en donde los ciclos representados se sustituyen con uno, dos o tres Z^{1a};

- R¹ se selecciona entre cicloalquilo de C₃₋₇, arilo y heterociclo;

5 y en donde dicho cicloalquilo C₃₋₇, arilo y heterociclo, se sustituyen con uno, dos o tres Z^{1b};

- R² es hidrógeno;

- cada Z¹, Z^{1a} y Z^{1b}, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², ciano, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo y heterociclo-alquilo C₁₋₆;

10 y en donde dicho alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo y heterociclo-alquilo de C₁₋₆, se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, =O, halógeno, trifluorometilo, -OCF₃, -O-C(O)Me, ciano, nitro, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁₋₆, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₄, -S(O)₂-alquilo de C₁₋₄, y -O-alquilo de C₁₋₆;

- cada Z² se selecciona independientemente entre alquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo y heterociclo-alquilo de C₁₋₆;

15 en donde dicho alquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo y heterociclo-alquilo de C₁₋₆, se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, =O, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, -O-alquilo de C₁₋₆, -OCF₃, -S(=O)₂-alquilo de C₁₋₄, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo de C₁₋₄, -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo;

- cada Z³ se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, arilo y heterociclo;

20 en donde dicho alquilo de C₁₋₆, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆ y -N(CH₃)₂;

- cada Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo de C_{3-7} y heterociclo; y estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, insaturado o aromático de 3 a 18 átomos que incluye al menos un N, O, S o P.

5 2. El compuesto de fórmula (B) según la reivindicación 1, en donde

- cada Z^1 , Z^{1a} y Z^{1b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo, y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

10 y en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ alquilo de C_{1-6} , $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} ; $-S(O)_2$ alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

-cada Z^2 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

15 en donde el alquilo de C_{1-6} , y arilo, se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, difluorometilo, $-O$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, y $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo;

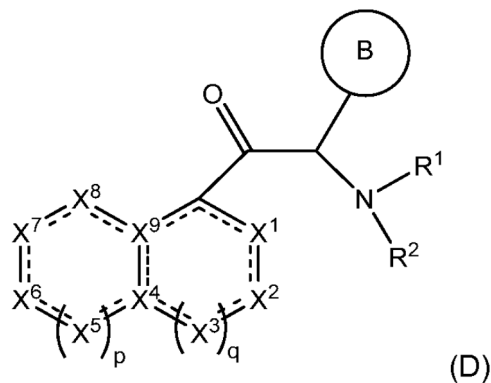
- cada Z^3 se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , y heterociclo;

en donde el alquilo de C_{1-6} y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-6} y $-N(CH_3)_2$;

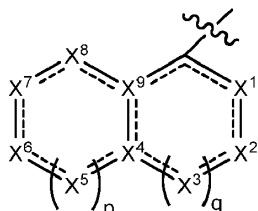
- cada Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo de C_{3-7} ;

20 y estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (D),

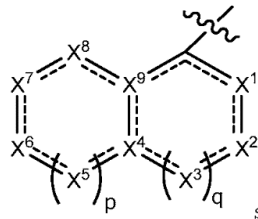


en donde



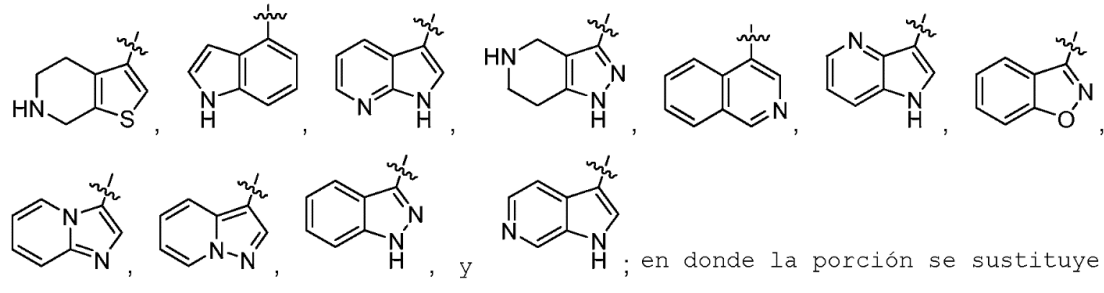
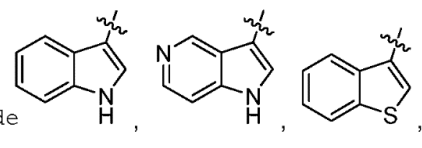
- la porción , el ciclo B, R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

25 4. El compuesto de fórmula (D) según la reivindicación 3, en donde



- la porción

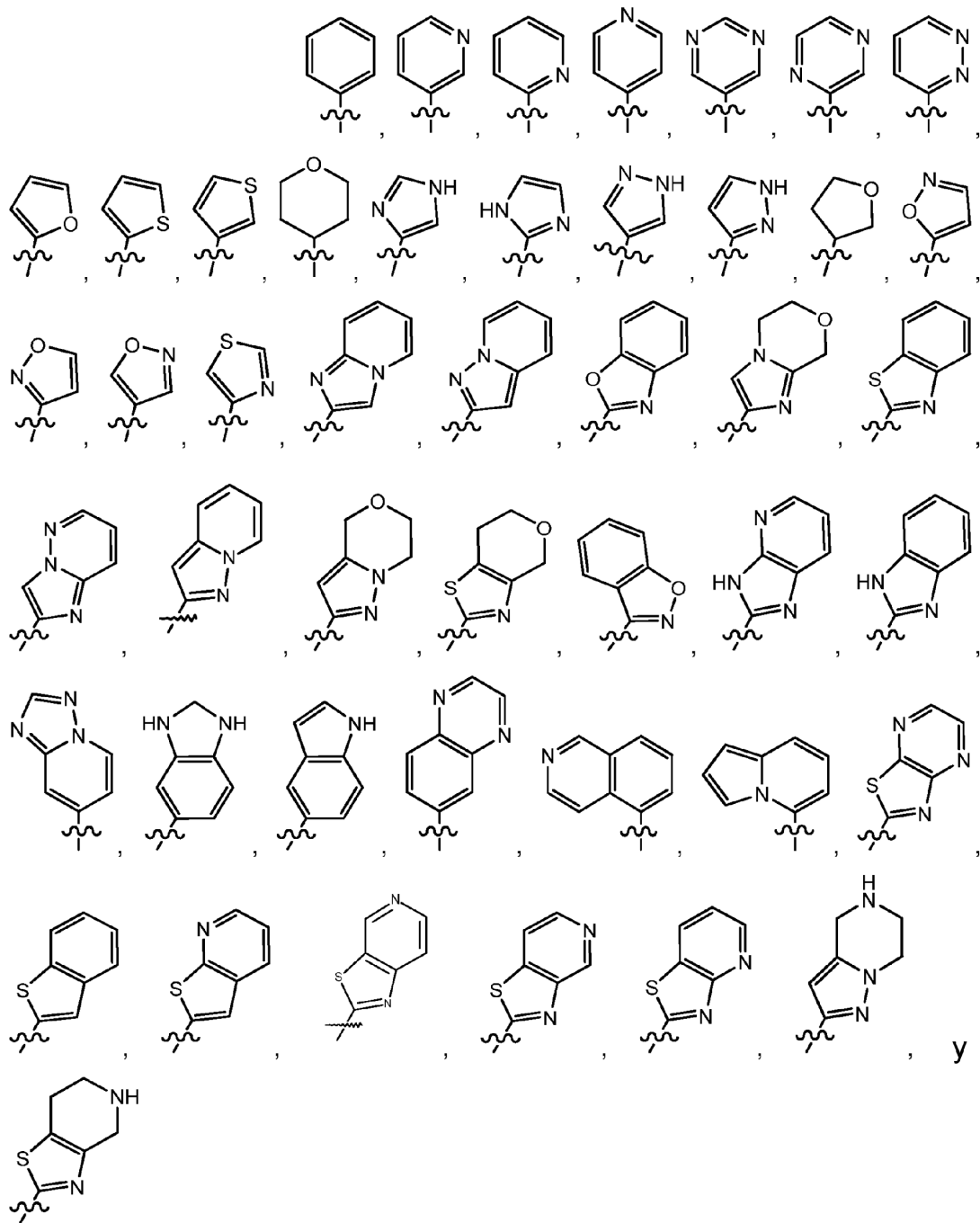
se selecciona de




; en donde la porción se sustituye

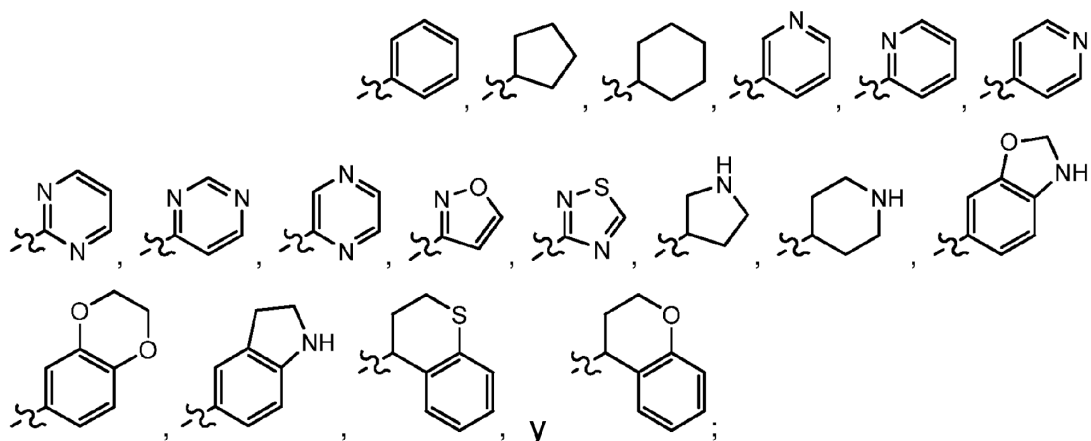
opcionalmente con uno o dos Z¹;

- el ciclo B se selecciona de



en donde la línea ondulada () indica el punto de unión al átomo de carbono de la fórmula principal (D), y en donde los ciclos representados puedan sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres Z^{1a};

R¹ es una porción seleccionada de



donde dicha porción se sustituye con uno, dos, o tres Z^{1b} ;

$-Z^{1b}$, se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo;

- 5 y en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

$-R^2$ es hidrógeno;

- 10 - cada Z^1 y Z^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , arilo, heterociclo, y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

en donde el alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-6} , $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-S(O)_2$ alquilo de C_{1-4} , y $-O$ -alquilo de C_{1-6} ;

- 15 $-Z^2$ se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , arilo, y heterociclo-alquilo de C_{1-6} ;

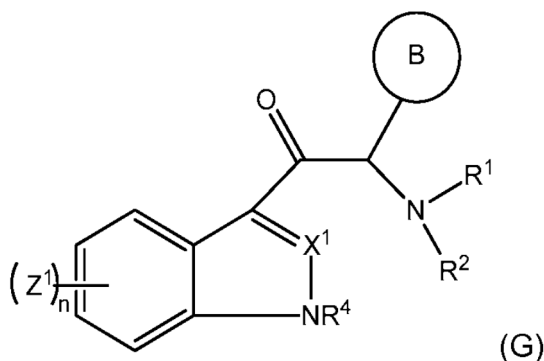
en donde el alquilo de C_{1-6} , y arilo, se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, difluorometilo, $-O$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(=O)_2$ alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, y $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo;

$-Z^3$ se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , y heterociclo;

- 20 en donde el alquilo de C_{1-6} y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-6} y $-N(CH_3)_2$;

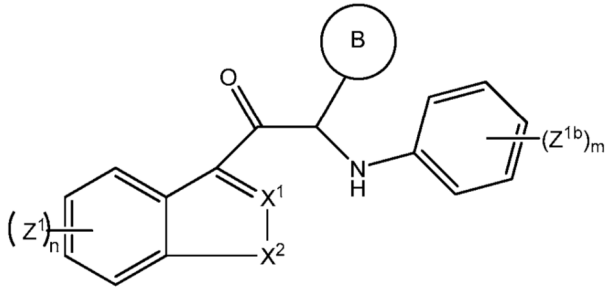
- cada Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo de C_{3-7} .

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (G),



- 25 en donde el ciclo B, R^1 , R^2 y Z^1 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, R^4 es hidrógeno, y X^1 es N o CH, y n se selecciona de 1; y 2.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (H),



(H)

en donde

5 - el ciclo B, cada Z^1 independientemente, y cada Z^{1b} independientemente, son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-4;

- m se selecciona de 1, 2, y 3;

- n se selecciona de 1 y 2;

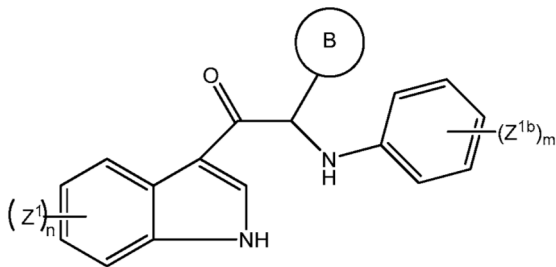
y

en donde X^2 es NH y X^1 es CH o N, o

10 X^2 es S y X^1 es CH, o

X^2 es O y X^1 es N.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (I),



(I)

en donde

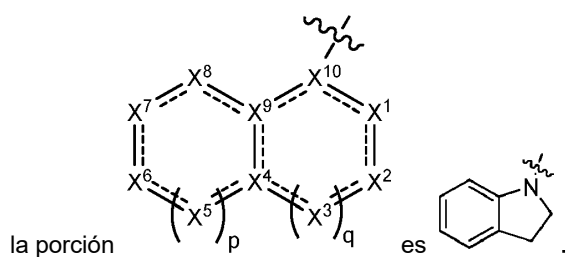
15 - cada Z^1 independientemente, y cada Z^{1b} independientemente, son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-4;

- el ciclo B es tal como se define en la reivindicación 1, en donde los ciclos representados se sustituyen con halógeno, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} ;

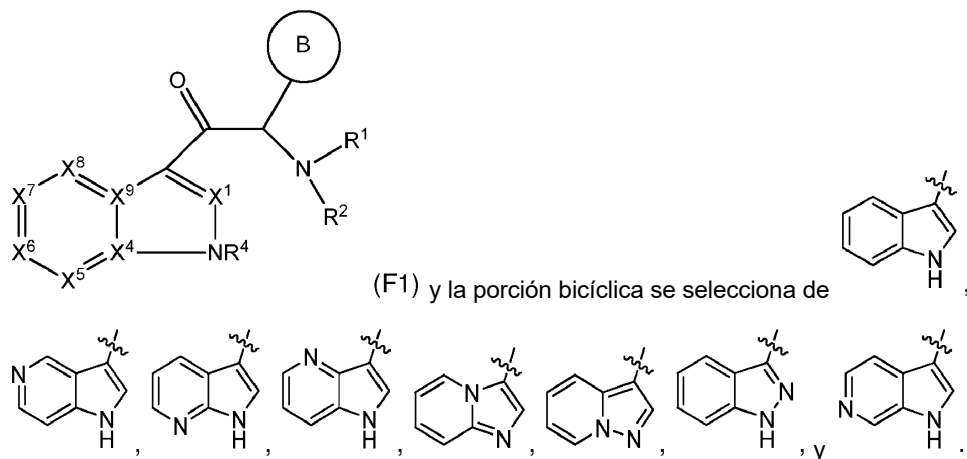
- n se selecciona de 1 y 2; y

20 - m se selecciona de 1, 2 y 3.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde

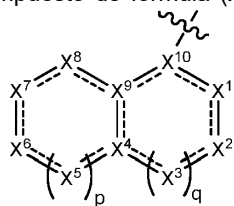


9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (F1)



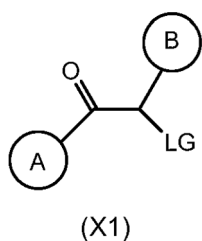
- 5 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el átomo de carbono sustituido con el ciclo B se encuentra en la configuración R.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el átomo de carbono sustituido con el ciclo B se encuentra en la configuración S.
12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo una cantidad eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 13. Un método para la preparación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende el paso de

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X¹) con la amina R¹R²NH en un solvente adecuado, en donde el ciclo A

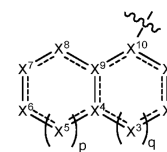


- 15 corresponde a la porción de fórmula (B) tal como se ha definido en la reivindicación 1,

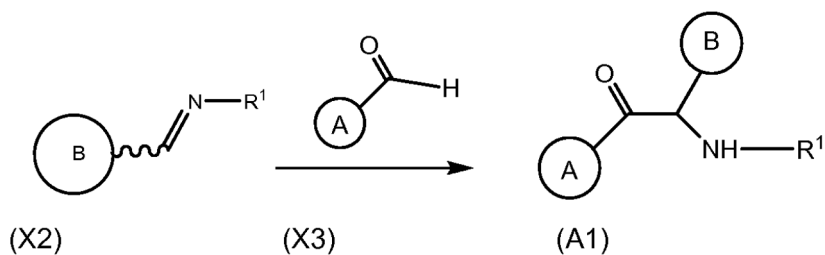
el ciclo B, R¹, y R² tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y LG es un grupo saliente como se conoce por el experimentado en la técnica, seleccionado preferiblemente de cloro, bromo, y yodo; o



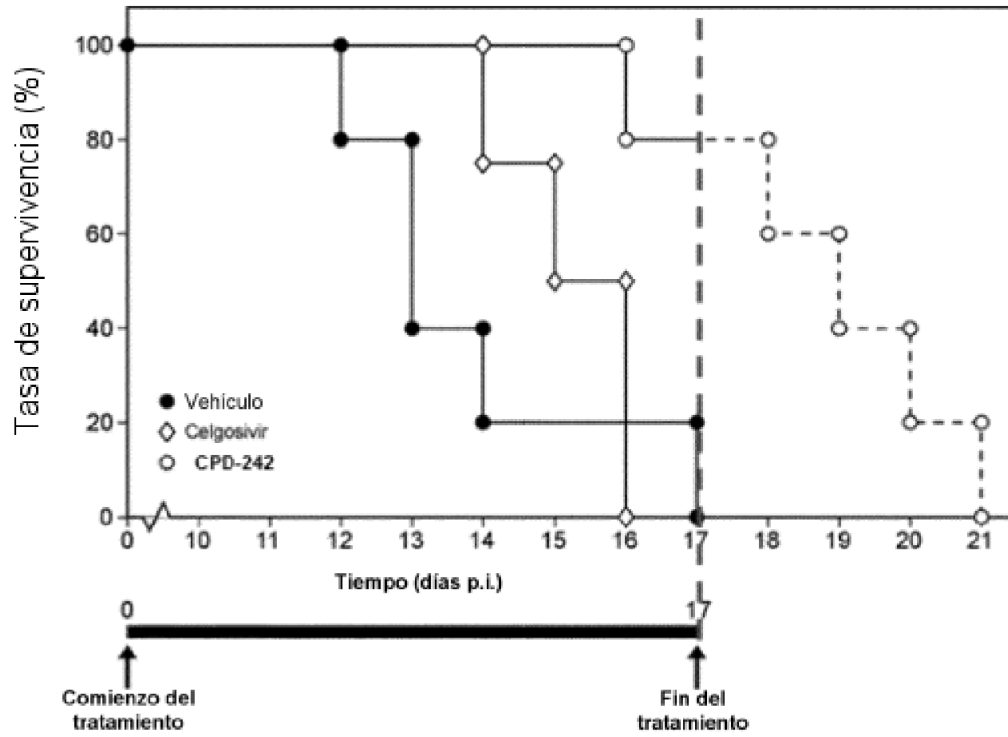
- hacer reaccionar la imina de fórmula (X²) con un aldehído de fórmula (X³) en la presencia de un catalizador y un



disolvente adecuado para obtener el compuesto de la fórmula (A1), en donde el ciclo A de fórmula ciclo B, y R¹, tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y siempre que en el ciclo A de fórmulas (X3) y (A1), un átomo de carbono se encuentre unido al carbonilo.



- 5 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso como medicamento.
15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por flavivirus en un animal, mamífero o humano.
16. El compuesto según la reivindicación 15 para su uso en un método de tratamiento o prevención de infecciones Flavivirales, en seres humanos mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con una o más medicinas diferentes, a un paciente en necesidad del mismo.
- 10 17. El compuesto para su uso según la reivindicación 15 o 16, en donde la infección Flaviviral es una infección por el virus del dengue o virus de la fiebre amarilla.



	Día promedio de muerte	valor p (prueba t)
Vehículo	13.8 ± 1.9	
Celgosivir	15.2 ± 1.0	a vehículo: 0.095
CPD-242	18.8 ± 1.9	a vehículo: 0.0017 a Celgosivir: 0.0055

Figura 1