

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 349**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2016 PCT/US2016/031702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16183115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2016 E 16725307 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3307740**

54 Título: **Compuestos de 5H-pirido[3,2-b]indol como agentes antineoplásicos**

30 Prioridad:

12.05.2015 US 20156215996 P

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**HAN, WEN-CHING;
DEGNAN, ANDREW P.;
DESKUS, JEFFREY A.;
GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
GILL, PATRICE;
SCHMITZ, WILLIAM D. y
STARRETT, JOHN E., JR.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 349 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

Compuestos de 5H-pirido[3,2-b]indol como agentes antineoplásicos

5 Campo de la invención

La invención proporciona compuestos tricíclicos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y para su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de determinados cánceres y para su uso en terapia.

10

Antecedentes de la invención

Los genomas de organismos eucariotas se encuentran altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas del ADN bicatenario están enrolladas alrededor de un octómero de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime entonces adicionalmente mediante la agregación y el plegado de nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Una gama de diferentes estados de condensación son posibles, y lo apretado de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. Recientemente se ha apreciado que las plantillas de cromatina forman un conjunto fundamentalmente importante de mecanismos de control génico, denominados regulación epigenética. Al conferir una amplia gama de modificaciones químicas específicas a las histonas y al ADN (tales como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación), los reguladores epigenéticos modulan la estructura, función y accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo un impacto enorme en la expresión génica.

15

20

25

30

La acetilación de histonas se asocia muy generalmente con la activación de la transcripción génica, a medida que la modificación pierde la interacción del ADN y el octómero de histona al cambiar la electrostática. Además de este cambio físico, proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios distintivos pequeños (-110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Existe una familia de alrededor de 50 proteínas que se sabe que contiene bromodominios, y tienen una gama de funciones dentro de la célula. La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción.

35

40

Se ha notificado que BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos activamente y pueden participar en facilitar el alargamiento transcripcional (Leroy et al., Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), mientras que BRD4 parece participar en el reclutamiento del complejo pTEF-I3 para genes inducibles, dando como resultado la fosforilación de ARN polimerasa y un rendimiento transcripcional aumentado (Hargreaves et al., Cell, 2009 138(1): 1294-145). Se ha notificado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular, y se ha demostrado que permanecen en complejo con cromosomas durante la división celular - lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para atar sus genomas a la cromatina de la célula hospedadora, como parte del proceso de la replicación vírica (You et al., Cell, 2004 117(3):349-60).

45

Artículos recientes relacionadas con este objetivo incluyen Prinjha et al., Trends in Pharmacological Sciences, marzo de 2012, Vol. 33, n.º 3, págs. 146-153; Conway, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694 y Hewings et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413.

50

Inhibidores de BET de moléculas pequeñas que se ha notificado que se encuentran en desarrollo clínico incluyen GSK-525762, OTX-015, TEN-010, CPI-0610, BAY-1238097 y ABBV-075.

Los documentos WO 2014/164596; WO 2014/134232 y WO 2014/134267 desvelan inhibidores de bromodominio de BET. El documento WO 2015/100282 (técnica anterior conforme a Art. 54(3) EPC) desvela inhibidores de bromodominio de BET adicionales.

55

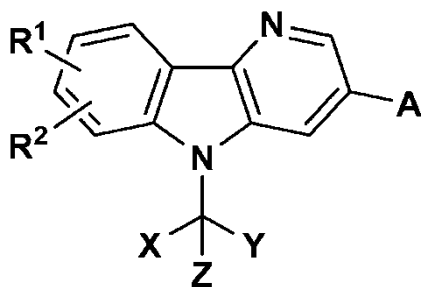
Se han identificado cientos de efectores epigenéticos, muchos de los que son proteínas de unión a cromatina o enzimas modificadoras de cromatina. Estas proteínas han sido asociadas con varios trastornos tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por lo tanto, estos compuestos que inhiben la unión de un bromodominio con sus proteínas acetiladas análogas, prometen nuevos enfoques en el tratamiento de una gama de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias y en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

60

Sumario de la invención

Se proporciona un compuesto de fórmula (I)

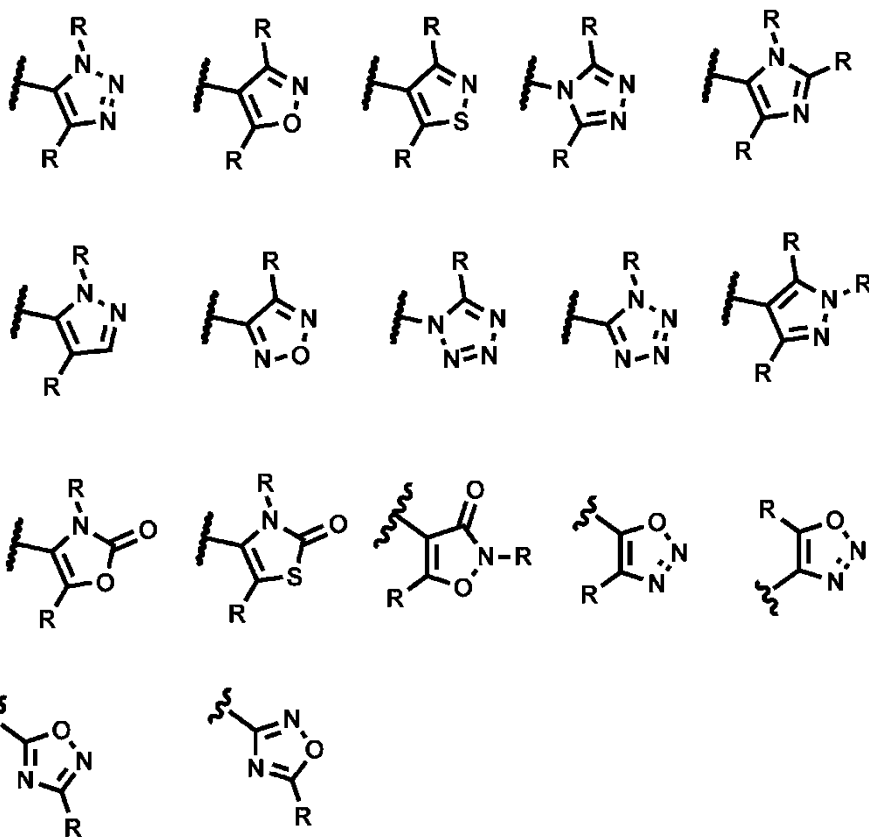
65



(I)

en donde:

5 A es



10

- 15 R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;
- 20 X e Y se seleccionan independientemente entre, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);
- R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- 25 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆),

hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

- 5 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En particular, se divulga en la misma un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio.

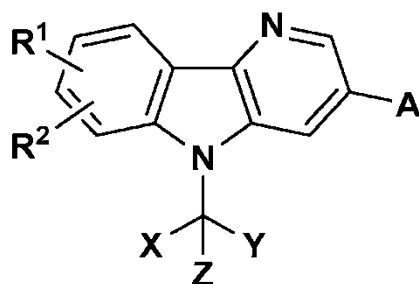
- 20 Se divulga en la misma, un método de tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de bromodominio.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 25 Se divulga en la misma, un método para tratar un trastorno mediado por proteínas que contienen bromodominio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

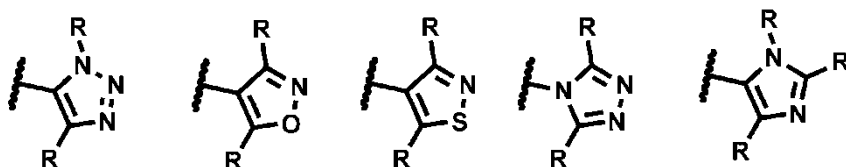
- 30 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I) en donde:



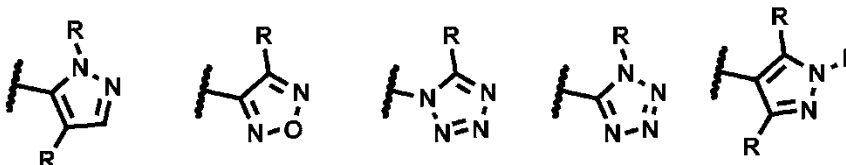
(II)

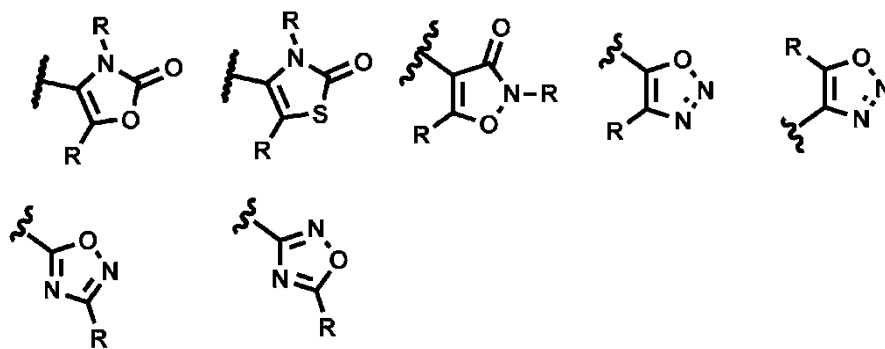
- 35 en donde:

A es



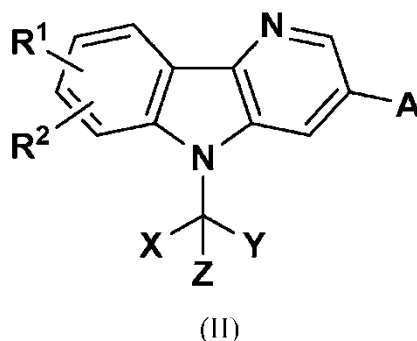
- 40



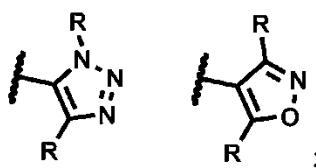


;

- 5 R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;
- X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- 10 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);
- R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- 15 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆)
- 20 opcionalmente sustituido;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En otro aspecto de la invención dentro del alcance del primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II)



- en donde:
- 30 A es



- 35 R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³, -NR⁶CONR³R⁴;
- X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- 40 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

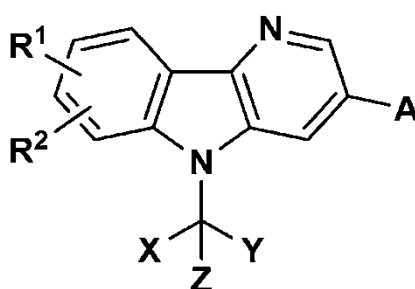
R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros
 opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

5 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido,
 alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆),
 hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-
 C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆)
 10 opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
 y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

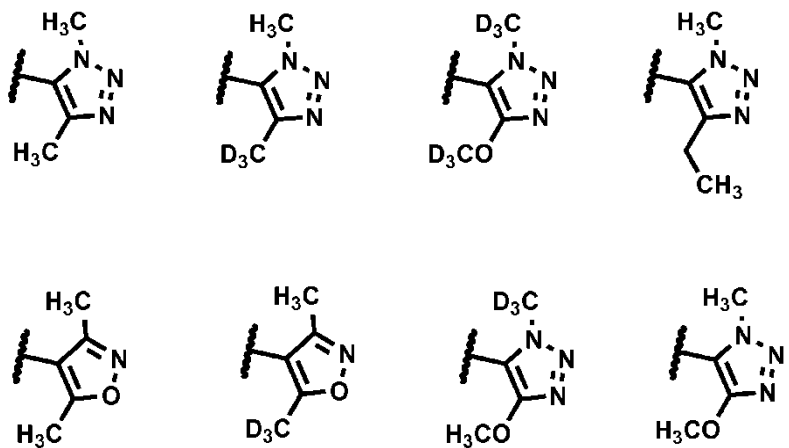
15 En otro aspecto dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



en donde

20

A es



25

X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

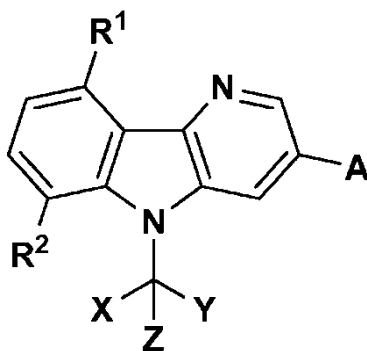
30 R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros
 opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

35 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido,
 alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆),
 hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-
 C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆)
 opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
 y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

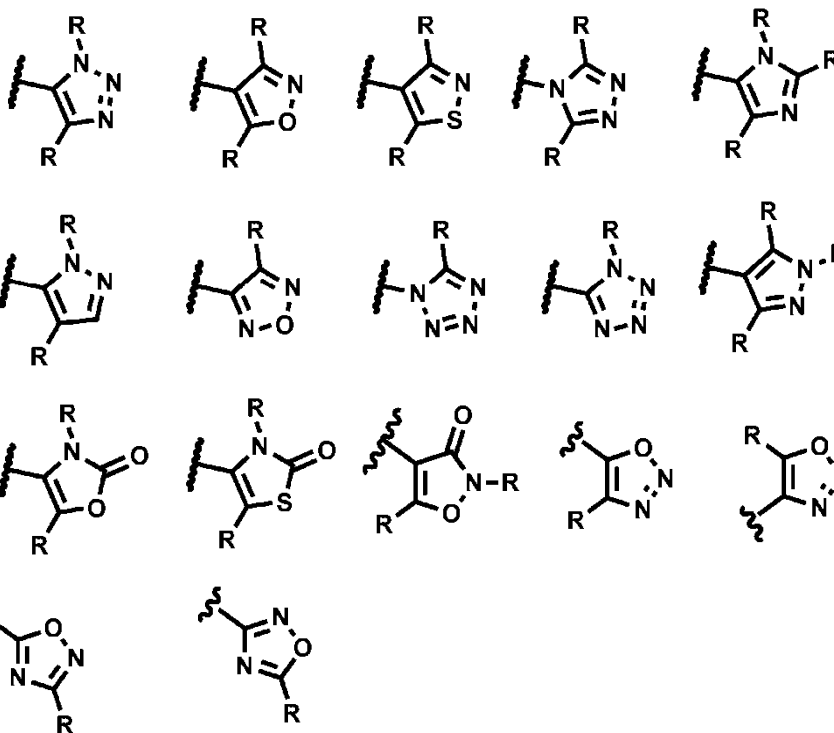
5 En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



(II)

10 en donde:

A es



15

20

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;

25 X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

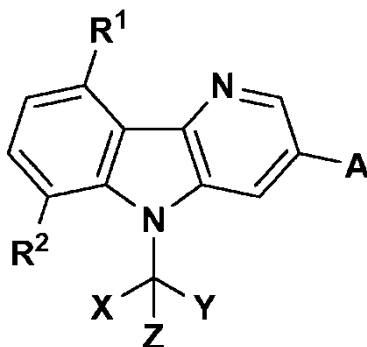
Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

30 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

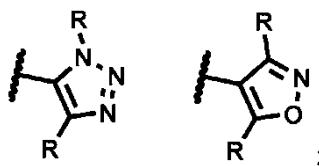
R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido,

- alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- 5 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



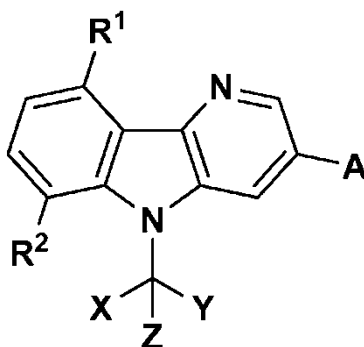
- 15 en donde

A es



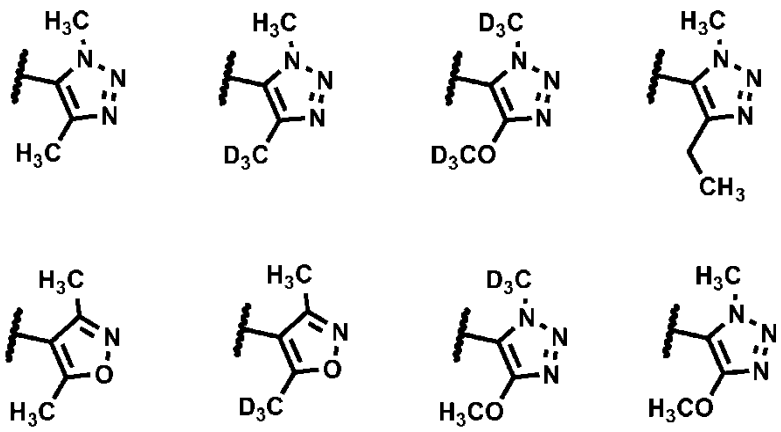
- 20 R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;
- 25 X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);
- R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros
- 30 opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆)
- 35 opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- 40 R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



en donde

5 A es



10

X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴ o -NR⁶SO₂R⁴;

15

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

20

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

25

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

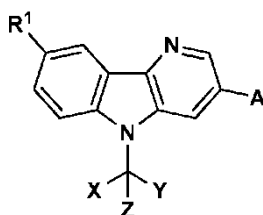
o R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (C₄-C₈) o heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

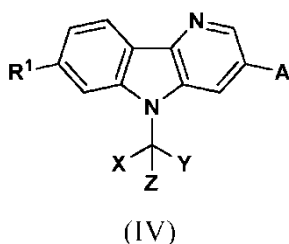
30

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



- 10 y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre lo siguiente

- 20 1,4-dimetil-5-[7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol,
1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(1,2-oxazol-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol,
(2R,6S)-4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2,6-
dimetilmorfolina,
4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina,
25 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina-1-carboxilato de
terc-butilo,
1-[4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]-2-hidroxi-
etan-1-ona,
1-[4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]etan-1-ona,
30 2-[4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]-2-
oxoacetato de etilo,
(5S)-5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-
2-ona,
(5R)-5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-
35 2-ona,
5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1H-1,2,3,4-tetrazol,
3-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1,3-oxazinan-2-ona,
1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina,
2-[4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazin-1-il]-2-
40 oxoacetato de etilo,
1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina,
1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-
triazol,
5-[7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,
45 5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-CH₃)metil-1-metil-1H-
1,2,3-triazol,
2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶,2-
tiazolidina-1,1-diona,
2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶,2-
50 tiazinano-1,1-diona,
1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina,

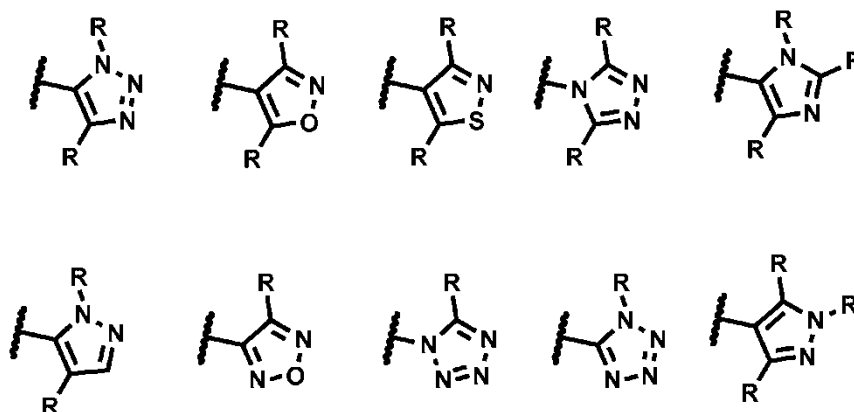
- 2-{4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazin-1-il}acetamida,
 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina,
 5 4-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 10 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 2-({3,7-bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina,
 2-(13,7-bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina,
 4-(²H₃)metoxi-5-{7-[4-(²H₃)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 15 4-metoxi-5-{7-[4-metoxi-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol,
 4-(²H₃)metil-1-metil-5-{7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol,
 4-metoxi-5-{7-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 20 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 25 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 30 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)(²H)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 4-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 35 1-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina,
 4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 1-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina,
 40 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 45 4-{3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 1-metanosulfonil-4-{3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperazina,
 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-metilpiperazina,
 50 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-N,N-dimetil-piperazina-1-carboxamida,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-N,N-dimetil-piperazina-1-sulfonamida,
 55 (2R)-4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 (2S)-4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 60 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperidin-4-ol,
 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1-metilpiperidin-4-ol,
 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereómero A,
 65 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-

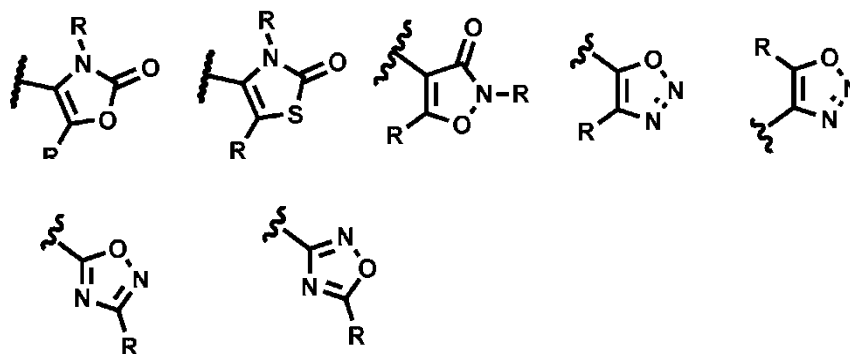
- metil-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereómero B,
 1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}pirrolidin-2-ona,
 2-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 5 1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}imidazolidin-2-ona,
 3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,3-oxazolidin-2-ona,
 10 2-{6-Fluoro-5-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxan-4-ol,
 15 3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxolan-3-ol, Diastereómero 1,
 3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxolan-3-ol, Diastereómero 2,
 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina, Enantiómero A,
 20 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina, Enantiómero B,
 4-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona, Enantiómero A,
 4-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona, Enantiómero B,
 25 3-Fluoro-2-[[7-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]piridina, Enantiómero A,
 3-Fluoro-2-[[7-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]piridina, Enantiómero B,
 30 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4,4-difluoropiperidina,
 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(trifluorometil)piperidina,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero A,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero B,
 35 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero A,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero B,
 40 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(trifluorometil)piperidina, Enantiómero A, o
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(trifluorometil)piperidina, Enantiómero B,
 y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención proporciona compuestos en donde A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más R;

Otra realización de la invención proporciona compuestos en donde A es

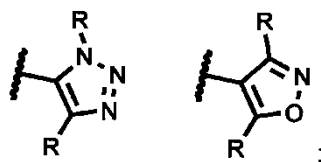
50





5 y R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, OCD₃, CF₃, CHF₂ o alquilo(C₁-C₃).

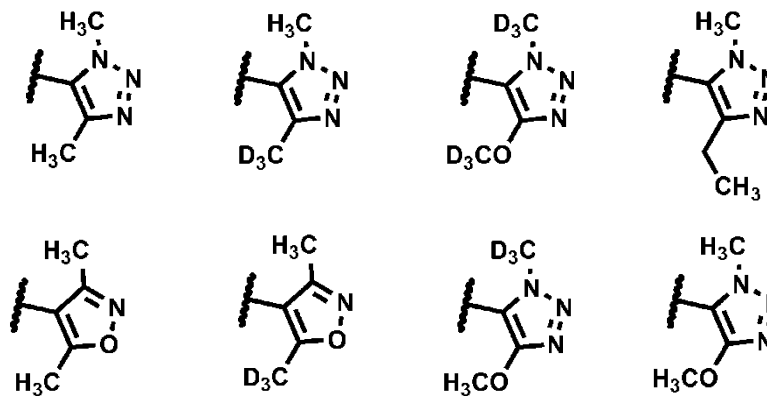
Otra realización de la invención proporciona compuestos en donde A es



10

y R es independientemente uno o más hidrógeno, CD₃, OCD₃, CF₃, CHF₂ o alquilo(C₁-C₃).

Otra realización de la invención proporciona compuestos en donde A es



15

Otras realizaciones de la invención

20

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25

En otra realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30

La presente divulgación desvela un método para inhibir la actividad de un trastorno mediado por proteínas que contienen bromodominio en un paciente que lo necesita que comprende la etapa de administrar a dicho paciente al menos un compuesto de la invención.

35

En otra realización, la invención proporciona uno o más compuestos de la invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos tipos de cáncer.

En otra realización, los diversos tipos de cáncer, incluyen sin limitación, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de

pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

- 5 En otra realización, los diversos tipos de cáncer, incluyen sin limitación, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o AML.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

- 10 En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

La presente divulgación desvela un método de inhibición de una proteína que contiene bromodominio que comprende poner en contacto dicha proteína con cualquier compuesto mostrado a modo de ejemplo o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- 20 Los compuestos de fórmula (I) de la invención son inhibidores de bromodominio y tienen una posible utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.

En otra realización se proporciona uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria crónica, en un sujeto que lo necesita.

- 25

En una realización más se proporciona uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita.

- 30 En una realización el sujeto que lo necesita es un mamífero, en particular, un ser humano.

Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de varias enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, el metabolismo de los lípidos, fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas.

- 35 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una gran diversidad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades cutáneas ampollasas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

- 45 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una gran diversidad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tal como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y rechazo agudo de órganos trasplantados.

- 50 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tal como sepsis, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria, SRIS asociado con infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes simple y coronavirus.

- 60 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas con daño por isquemia-reperfusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, daño por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto con derivación de arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de miembros periférica.

- 65 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos por medio de la regulación de APO-A1 tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardiaca.

- 5 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas tales como herpes virus, virus del papiloma humano, adenovirus, poxvirus y virus de ADN.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles también en el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas hematológicos, epiteliales incluyendo de pulmón, mama y colon, carcinomas de línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

15 En una realización la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona de entre enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tal como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el punto de diagnóstico para reducir la incidencia de SRIS, el comienzo de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye el comienzo de lesión pulmonar aguda, SDRA, daño renal agudo, hepático, cardíaco y gastrointestinal y mortalidad. En otra realización el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o MODS (síndrome de disfunción de múltiples órganos). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome séptico, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o aguda o crónica. En otra realización el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

25 En una realización la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona entre infecciones por herpes simple y reactivaciones, úlceras bucales, infecciones por herpes zóster y reactivaciones, varicela, herpes, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, e infecciones por poxvirus tales como viruela vacuna y viruela y virus de la peste porcina africana.

30 La expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" pretende incluir cualquiera de o todos los estados patológicos anteriores.

35 En el mismo se divulga un método para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque es posible que para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueda administrarse como el compuesto en sí, se presenta más comúnmente como una composición farmacéutica.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificaciones unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Dichas dosis unitarias pueden por tanto administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificaciones unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para su administración más de una vez al día), como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo.

50 Los tipos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, cánceres de cerebro, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovarios, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de colon, cánceres de sangre, cánceres de pulmón y cánceres de huesos. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tiroides medular, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma del parénquima de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Además de defectos de apoptosis hallados en tumores, los defectos en la capacidad de eliminar células autorreactivas del sistema inmunitario debido a la resistencia a la apoptosis, se considera que desempeñan un papel clave en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por

5 que las células del sistema inmunitario producen anticuerpos frente a sus propios órganos y moléculas o directamente atacan tejidos, dando como resultado la destrucción de estos últimos. Un fallo en el hecho de que esas células autorreactivas no experimenten apoptosis conduce a la manifestación de la enfermedad. Se han identificado defectos en la regulación de la apoptosis en enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

10 Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria proporcionando a un paciente que lo necesita. Ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, enfermedades del colágeno como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Sharp, síndrome CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (Morbus de Wegener) y síndrome de Sjogren, enfermedades renales tales como el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progreso rápido y glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, enfermedades endocrinas tales como diabetes de tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria - candidiasis - distrofia ectodérmica (APECED), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad de Morbus Addison idiopática, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, herpes gestacional, epidermólisis bullosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1, hepatitis autoinmunitaria tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer),

20 síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelar, ataxia, opsoclono, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre tales como la anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas como SIDA, malaria y enfermedad de Chagas.

30 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de determinados tipos de cáncer en sí mismos o en combinación o coadministración con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención se coadministran con radioterapia o un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterápicos citostáticos adecuados incluyen, pero sin limitación (i) antimetabolitos; (ii) agentes de fragmentación de ADN, (iii) agentes de reticulación de ADN, (iv) agentes de intercalación (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, (viii) agentes dirigidos a microtúbulos, (ix) inhibidores de cinasa (x) agentes de investigación miscelánea (xi) hormonas y (xii) antagonistas hormonales. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles junto con cualquier agente conocido que entran en las 12 clases anteriores así como cualquier agente futuro que se encuentra actualmente en desarrollo. En particular, se contempla

40 que los compuestos de la invención pueden ser útiles junto con las actuales normas asistenciales así como cualquiera que evolucione a lo largo del futuro inmediato. Dosificaciones y regímenes de dosificación específicos se basarían en el conocimiento evolutivo de los médicos y la pericia general en la materia.

45 Además, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento en los que se administran compuestos de la invención con uno o más agentes inmuno-oncológicos. Los agentes inmuno-oncológicos usados en el presente documento, también conocidos como inmunoterapias contra el cáncer, son eficaces para potenciar, estimular, y/o regular por incremento las respuestas inmunitarias en un sujeto. En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención con un agente inmuno-oncológico tiene un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento tumoral.

50 En un aspecto, el/los compuesto(s) de la invención se administra(n) secuencialmente antes de la administración del agente inmuno-oncológico. En otro aspecto, el/los compuesto(s) de la invención se administran simultáneamente con el agente inmuno-oncológico. En otro aspecto más, el/los compuesto(s) de la invención se administran secuencialmente tras la administración del agente inmuno-oncológico.

55 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden formularse conjuntamente con un agente inmuno-oncológico.

Los agentes inmuno-oncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de moléculas pequeñas, anticuerpo, u otra molécula biológica o pequeña. Ejemplos de agentes inmuno-oncológicos biológicos incluyen, pero sin limitación,

60 vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En un aspecto, el agente inmuno-oncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluyendo un receptor coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluyendo una señal coinhibidora) sobre células T, dando como resultado ambos la amplificación de respuestas de células T específicas de antígeno (denominadas con frecuencia reguladores del punto de control inmunitario).

65

Determinadas moléculas estimuladoras e inhibitoras son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia de receptores TNF relacionados, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, linfotóxina α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, linfotóxina α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es una citocina que inhibe la activación de células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF, y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de células T, para estimular una respuesta inmunitaria.

En un aspecto, las respuestas de células T pueden estimularse mediante una combinación de un compuesto de la invención y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de células T (por ejemplo, inhibidores del punto de control inmunitario) tal como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de células T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que pueden combinarse con compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas receptores inhibidores en células NK o agonistas receptores de activación en células NK. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con antagonistas de KIR, tales como lirilumab.

Aún otros agentes para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o reducen macrófagos o monocitos, incluyendo, pero sin limitación, antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos de antagonista de CSF-1R incluyendo RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse con uno o más de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas, y uno o más agentes que aumentan de manera sistémica la frecuencia de células T antitumorales, agentes que superan distintas rutas supresoras inmunitarias dentro del microentorno tumoral (por ejemplo, bloquear la unión de receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), reducir o inhibir Tregs (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante agotamiento de perlas anti-CD25 ex vivo), inhibir enzimas metabólicas tales comoIDO, o revertir/prevenir la anergia o el agotamiento de células T) y agentes que disparan la activación inmunitaria innata y/o inflamación en sitios tumorales.

En un aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo anti-CTLA-4 antagonista. Los anticuerpos anti-CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo anti-PD-1 antagonista. Los anticuerpos anti-PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab), o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente inmuno-oncológico puede incluir también pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad por la unión de PD-1. Otro enfoque para seleccionar como diana el receptor de PD-1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la porción Fc de IgG1, denominado AMP-224

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo anti-PD-L1 antagonista. Los anticuerpos anti-PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo anti-LAG-3 antagonista. Los anticuerpos anti-LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpos anti-CD137 agonista. Los anticuerpos anti-CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (WO12/32433).

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo anti-GITR antagonista. Los anticuerpos anti-GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (WO11/028683).

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de IDO. Los antagonistas de IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

- 5 En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un agonista de OX40, tal como un anticuerpos anti-OX40 agonista. Los anticuerpos anti-OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo anti-OX40 antagonista. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

- 10 En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un agonista de CD40, tal como un anticuerpos anti-CD40 agonista. En otra realización más, el agente inmuno-oncológico es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo anti-CD40 antagonista. Los anticuerpos anti-CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

- 15 En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es un agonista de CD27, tal como un anticuerpos anti-CD27 agonista. Los anticuerpos anti-CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente inmuno-oncológico es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

- 20 La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una forma de dosificación única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación múltiples o
 25 únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluidas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros
 30 agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento con radiación). Cuando la terapia de
 35 combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

- 40 La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se
 45 entiende que, para describir una realización adicional, cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

- 50 La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula I, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe con detalle en lo sucesivo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida,
 55 incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, ungüento o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel; (4) intravaginalmente o intrarrectalmente, por
 60 ejemplo, como pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; o (8) nasalmente.

- 65 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta

alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, adyuvante de fabricación (p.ej., lubricante, talco magnesio, estearato de calcio o zinc, o ácido estérico), o material encapsulante solvente, implicado en portar o transportar el compuesto objeto de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellos adecuados para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del paciente que se esté tratando y del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual generalmente será esa cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, de entre un cien por ciento, esta cantidad variará desde aproximadamente el 0,1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes de formación de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente invención esté disponible por vía oral.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o de tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como colutorios y similares, que contienen cada uno una cantidad determinada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por

ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcillas de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona o etil celulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

15 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos compactos se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glucolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden ranurarse o se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para su liberación rápida, por ejemplo, liofilizarse. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse inmediatamente antes de su uso en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberan el (los) principio (s) activo (s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

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

50 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

60 Formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen los vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con

cualquier conservante, tampones, o propelentes que se pueda requerir.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de
5 celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas
10 sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del
15 compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.
20

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables solo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.
25

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.
30

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión puede asegurarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma inyectable del fármaco se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.
35
40

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
45

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con el tejido corporal.
50
55

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos, a seres humanos y animales, estos se pueden dar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 a un 99 % (más preferiblemente, de un 10 a un 30 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
60

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
65

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin que sean tóxicos para el paciente.

5 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

15 Un médico o veterinario que tenga experiencia en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente oscilarán entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

25 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinados aspectos de la invención, la dosificación es una administración por día.

30 Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

DEFINICIONES

35 A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

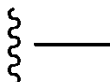
A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

40 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

65 Cuando un sustituyente se indica como "opcionalmente sustituido", los sustituyentes se seleccionan entre, por ejemplo, sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoililo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino

se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo $-\text{CONH}_2$, carbamilo sustituido, por ejemplo $-\text{CONH}$ alquilo, $-\text{CONH}$ -arilo, $-\text{CONH}$ -arilalquilo o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclico, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares y heterociclico sustituido, a menos que se defina lo contrario.

10 Por razones de claridad y de acuerdo con la convención estándar en la técnica, el símbolo



15 se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo de la estructura.

Adicionalmente, por razones de claridad, en donde un sustituyente tiene un guion (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

20 Además, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH_3) conectado al enlace.

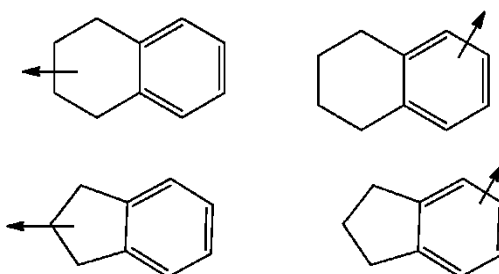
25 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

30 El término "alqueno" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

35 El término "alquino" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

40 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo $-\text{O}$ -alquilo. "Alcoxi C_{1-6} " (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

45 El término "arilo", solo o como parte de un resto más largo, tal como "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen un total de cinco a 15 miembros del anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. En determinadas realizaciones de la invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero sin limitarse a, fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y terahidronaftilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un residuo de alquilo unido a un anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen bencilo, fenetilo y similares. Los arilos condensados pueden estar conectados a otro grupo en una posición adecuada en el anillo de cicloalquilo o el anillo aromático. Por ejemplo:



55

Las líneas con flechas dibujadas desde el sistema de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuado.

- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. cicloalquilo C₃₋₆ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo del compuesto.

- 15 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

- 25 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

- 30 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

- 50 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazolinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidono, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo formado por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterocicilalquilo" se refiere a un heterocicililo o heterocicililo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo del compuesto.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en donde n = 0 - 4 y m = 0 - 4) y similares.

El término "grupo aceptor de electrones" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrae la densidad electrónica hacia sí mismo y lejos de otros átomos unidos. Los ejemplos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alquenilo, alquinilo, OH, C(O)alquilo, CO₂H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Ejemplos preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂ y heteroarilo. Ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃ y CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición, Wiley (2007) y The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, las siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-

tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y los de tipo trialkilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de hidrógeno se pueden indicar como ¹H (hidrógeno), ²H (deuterio) y ³H (tritio). Estos se indican habitualmente como D para el deuterio y T para el tritio. En la solicitud, CD₃ representa un grupo metilo en donde la totalidad de los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988);

e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984); y

f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

5 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo *per se* o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (2ª edición, reproducido en 2006); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

10 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

15 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos a tratar mediante los métodos de la presente invención. Tales organismos, incluyen preferentemente, pero sin limitación, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares), y los más preferentemente se refiere a seres humanos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

25 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que dé como resultado en la mejora del estado, enfermedad, trastorno y similar, o que mejora un síntoma del mismo.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, haciendo la composición especialmente adecuado para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

35 Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoniaco y compuestos de fórmula NW₄⁺, en donde W es alquilo C₁₋₄ y similares.

40 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se consideran farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

60 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

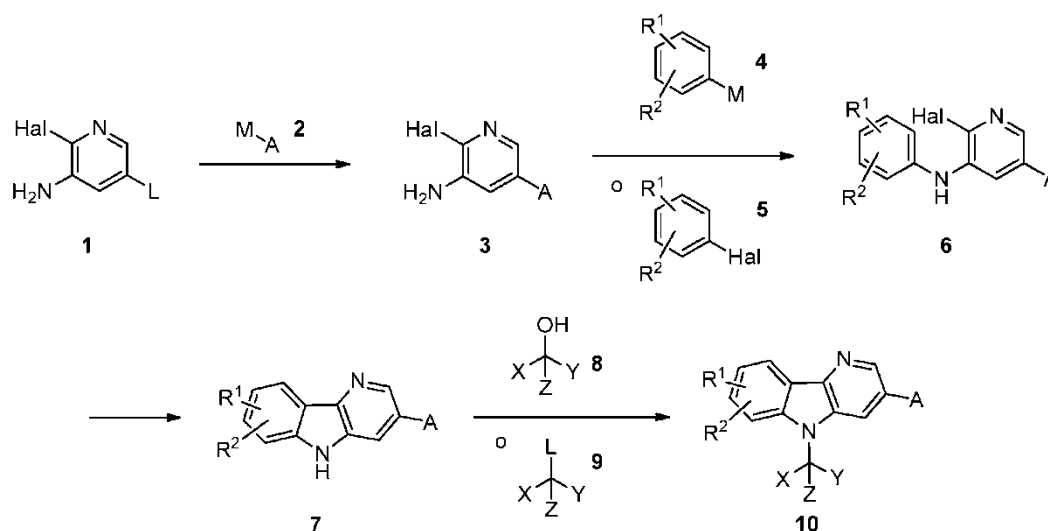
65 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin

limitación, los descritos a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y deben usarse entonces métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene y Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante referencia a los métodos ilustrados en los esquemas siguientes. Como se muestra en el mismo, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I). Se entenderá que cualquier compuesto de Fórmula (I) puede producirse mediante los esquemas mediante la selección adecuada de reactivos con sustitución apropiada. Disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en otra parte en la memoria descriptiva.

Esquema 1

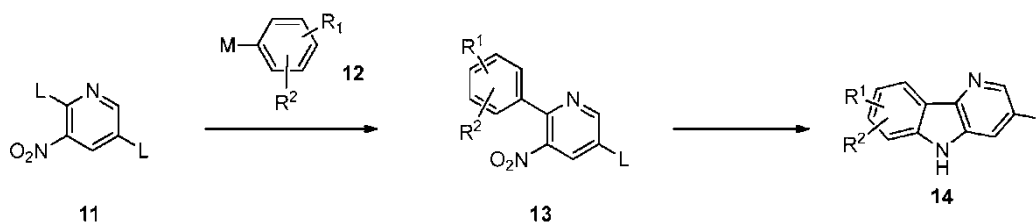


Rutas generales para compuestos descritos en la invención se ilustran en los esquemas 1-13, en donde los sustituyentes R¹, R², X, Y, Z y A se definen previamente en el texto o un grupo funcional que puede convertirse en el sustituyente final deseado. El sustituyente Hal es un haluro. L es un grupo saliente tal como un haluro u OH que pueden convertirse fácilmente en un grupo saliente tal como un triflato. Como se muestra en el Esquema 1, un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención implica partir de la aminopiridina 1 sustituida. El acoplamiento de 1 con el heterociclo aromático A (2, en donde M es un compañero de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado puede producir aminopiridinas funcionalizadas 3. Por ejemplo, 3 podría surgir a partir de una reacción de acoplamiento de Suzuki entre 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina y un ácido borónico heteroaromático usando Pd(dppf)Cl₂ como catalizador. El acoplamiento posterior para dar la anilina funcionalizada 6 puede lograrse usando varias afecciones conocidas en la bibliografía. Por ejemplo, aminopiridina 3 puede experimentar acoplamiento mediado por cobre con un areno 4 adecuadamente sustituido (en donde M es un ácido borónico, éster borónico o estannano) para dar anilina 6. Como alternativa, 6 podría surgir a partir de una reacción de N-arilación de Buchwald de 3 con un haluro aromático 5 (en donde Hal es un haluro). El cierre de anillo para generar carbolina 7 puede conseguirse usando un catalizador de Pd en presencia de una base, tal como acetato sódico. En la etapa final, el nitrógeno de carbolina se puede sustituir en condiciones de Mitsunobu usando trifenil fosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) con un agente de

alquilación **8**. Como alternativa, la carbolina **10** funcionalizada se puede generar a partir de una reacción de desplazamiento entre la carbolina **7** y un agente de alquilación **9**, en donde L es un grupo saliente tal como un haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico. En los casos en los que **10** es un racemato, la separación quiral puede proporcionar productos enantioméricamente puros. La derivatización adicional de **R**¹ puede proporcionar compuestos adicionales de la invención. Por ejemplo, cuando **R**¹ es un éster, la adición de un reactivo de Grignard o alquil litio puede generar alcoholes terciarios. El mismo éster **R**¹ se podría hidrolizar en su lugar usando, por ejemplo, hidróxido sódico para dar un ácido carboxílico (**R**¹ = CO₂H) como el sustituyente final.

10

Esquema 2



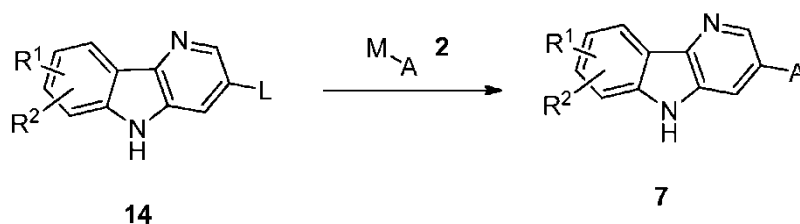
Una síntesis alternativa de las carbolinas **7** y **10** comienza a partir de la nitropiridina **11** como se muestra en los esquemas **2** a **4**. Una reacción de Suzuki entre, por ejemplo, 2,5-dibromo-3-nitropiridina y un arenó apropiadamente sustituido (**12**, donde **M** es un compañero de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico o éster borónico) puede dar la piridina **13** funcionalizada. La ciclación reductora mediada por un reactivo de fosfina, tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), puede proporcionar la carbolina **14**. El acoplamiento de **14** con el heterociclo aromático **A** (**2**, donde **M** es un compañero de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado genera entonces la carbolina **7** como se muestra en el Esquema **3**.

20

Como alternativa, el nitrógeno de carbolina del intermedio **14** se puede sustituir en primer lugar en condiciones de Mitsunobu con un agente de alquilación **8** o con agente de alquilación **9**, en donde L es un grupo saliente tal como un haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico como se ha descrito previamente en el Esquema **1** para dar el intermedio **15**. Entonces, el acoplamiento de **15** con el heterociclo aromático **A** (**2**, en donde **M** es un compañero de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado genera entonces la carbolina **10** final como se muestra en el Esquema **4**.

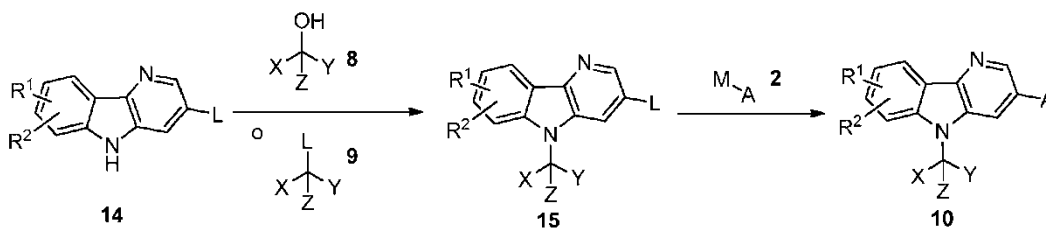
30

Esquema 3



35

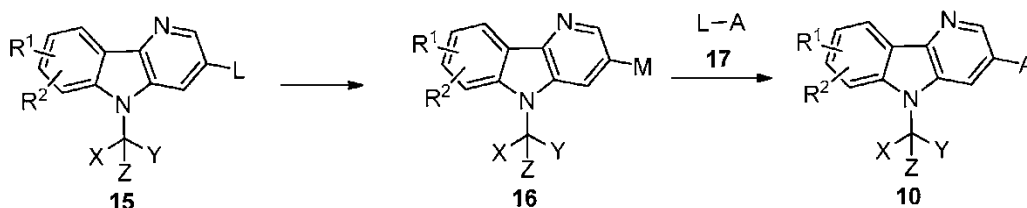
Esquema 4



40

Una síntesis alternativa de las carbolinas **10** se puede lograr como se bosqueja en el Esquema **5**. El grupo saliente, L, **15** (preparado como en el Esquema **4**) se puede convertir en un compañero de acoplamiento adecuado, **M** (preferiblemente un éster borónico o ácido borónico) mediante la acción de un catalizador de paladio, dando **16**. El acoplamiento de **16** con el heterociclo aromático **A** (**17**, en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o triflato) usando un catalizador adecuado puede dar las carbolinas **10**.

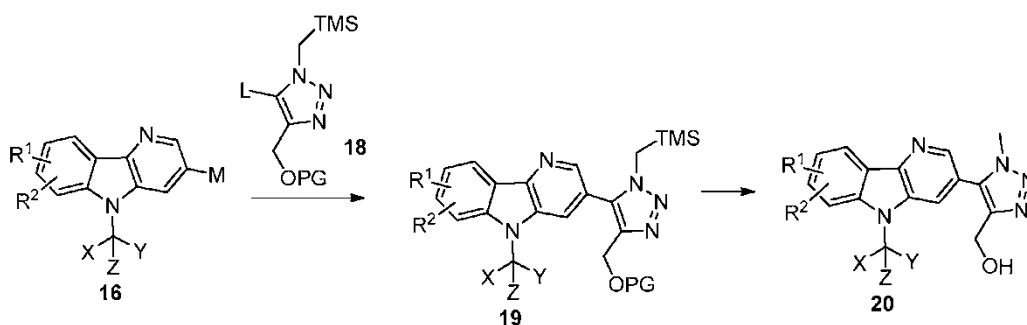
Esquema 5



5 Se puede acceder a derivados de hidroximetil pirazol tales como **20** de acuerdo con el Esquema 6. El intermedio **16** (en donde M es un compañero de acoplamiento adecuado tal como un ácido borónico o éster borónico; preparado como en el Esquema 5) se puede acoplar con un triazol **18** apropiadamente protegido mediante la acción de un catalizador adecuado. El triazol **18** está disponible en una etapa a partir de una reacción de cicloadición mediada por cobre de (azidometil)trimetilsilano con un alcohol propargílico protegido. El intermedio **19** se puede desproteger entonces usando diversas condiciones. Por ejemplo, cuando PG es *tert*-butildimetilsililo, el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio puede dar el compuesto final **20**. La derivatización adicional del grupo hidroxilo (por ejemplo: alquilación, conversión en un grupo saliente y desplazamiento, la oxidación o bien a un aldehído o bien a ácido carboxílico y la elaboración posterior) puede proporcionar compuestos adicionales de la invención mediante la aplicación de métodos que serán inmediatamente evidentes a un experto en la materia.

15

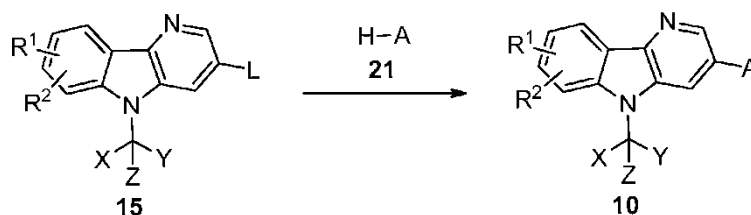
Esquema 6



20 Como alternativa, el intermedio **15** (preparado como en el Esquema 4) se puede acoplar directamente con un heterociclo aromático adecuado, **21**, por medio de activación de C-H mediada con paladio para proporcionar los compuestos **10**. Esto se ilustra en el Esquema 7.

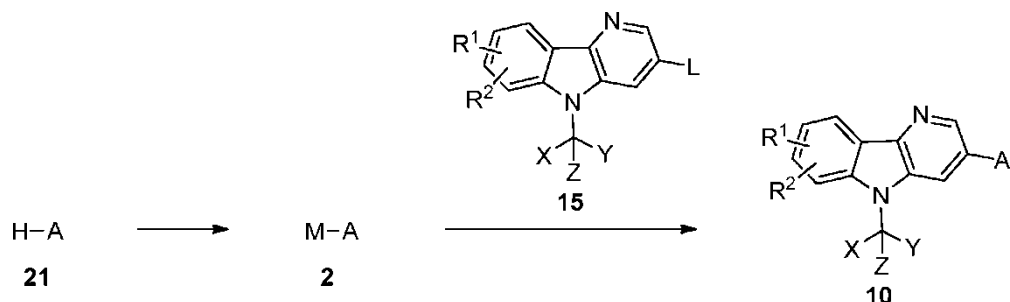
25

Esquema 7



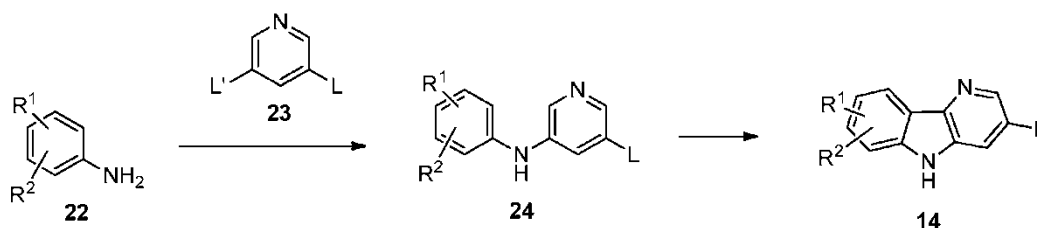
30 Como alternativa, el heterociclo aromático **21** se puede desprotonar con una base fuerte tal como *n*-BuLi y transmetalarse a cinc, estaño o boro para proporcionar los compuestos **2**. Los compuestos **2** se pueden acoplar entonces en un acoplamiento de Negishi, de Stille o de Suzuki al intermedio **15** (preparado como en el Esquema 4) por la acción de un catalizador de paladio adecuado para proporcionar los compuestos **10**. Esto se ilustra en el Esquema 8.

Esquema 8



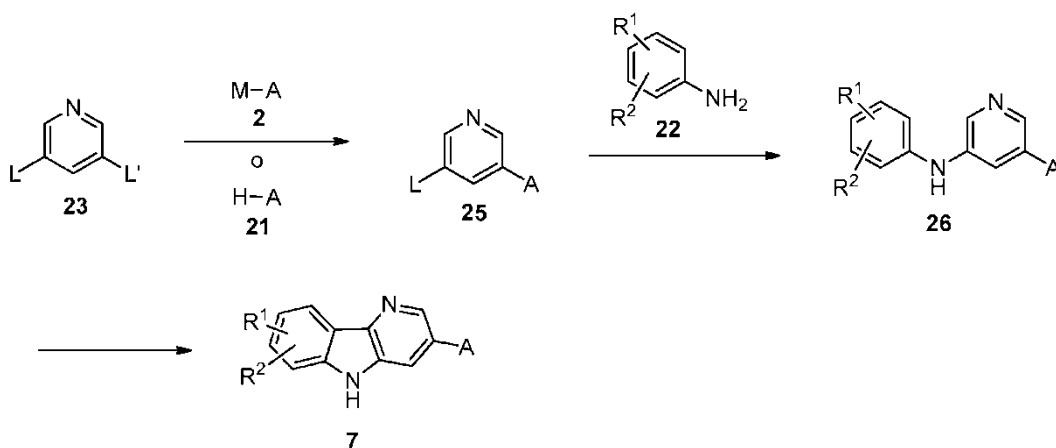
- 5 Una síntesis alternativa de las carbolinas **14** se puede lograr como se bosqueja en el Esquema 9. La anilina **22** se puede acoplar con la piridina **23**, en donde L y L' son dos grupos salientes tales como haluro o triflato, usando una reacción de *N*-arilación de Buchwald para dar el intermedio **24**. Por ejemplo, **24** podría surgir de una reacción de *N*-arilación de Buchwald entre 3,5-dibromopiridina y una anilina adecuada. El cierre de anillo oxidativo, usando un catalizador apropiado tal como Pd(OAc)₂ en un medio ácido tal como ácido trifluoroacético, puede dar las carbolinas **14**. Esto se ilustra en el Esquema 9.

Esquema 9



- 15 Las piridinas **23** (en donde L y L' son grupos salientes adecuados tales como haluros o triflatos) se pueden acoplar también con los heterociclos aromáticos **2** (en donde M es un compañero de acoplamiento adecuado tal como un éster borónico, ácido borónico o estannano) o **21** por métodos análogos a los ilustrados en los esquemas 1, 3, 4, 7 y 8. Las piridinas **25** se pueden acoplar con las anilinas **22**, usando una reacción de *N*-arilación de Buchwald para dar el intermedio **26**. El cierre de anillo oxidativo, usando un catalizador apropiado tal como Pd(OAc)₂ en un medio ácido tal como ácido trifluoroacético, puede dar las carbolinas **7**. Esto se ilustra en el Esquema 10.

Esquema 10

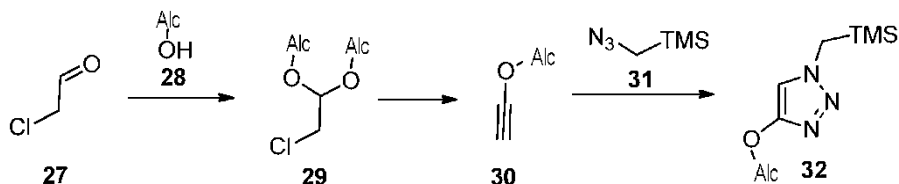


- 25 Los triazoles **32** alcoxi-sustituídos se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 11. El aldehído **27** se puede convertir en el acetal **29** por tratamiento con el alcohol **28** (en donde Alq es un alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con deuterio) en presencia de un ácido o un agente deshidratante tal como CaCl₂. El acetal **29** se puede convertir en los alquinos **30** alcoxi-sustituídos por tratamiento con una base fuerte tal como dietilamida de litio o amida sódica. Los compuestos **30** se pueden convertir en los triazoles **32** a través de una reacción de cicloadición 3+2 catalizada con cobre con la azida **31**. Los triazoles **32** se pueden acoplar directamente con carbolinas como se ilustra en el Esquema 7. En la mayoría de los casos, dicho acoplamiento da como resultado la

pérdida del grupo trimetilsililo. En los casos en los que no se pierde el grupo trimetilsililo, este se puede retirar por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

5

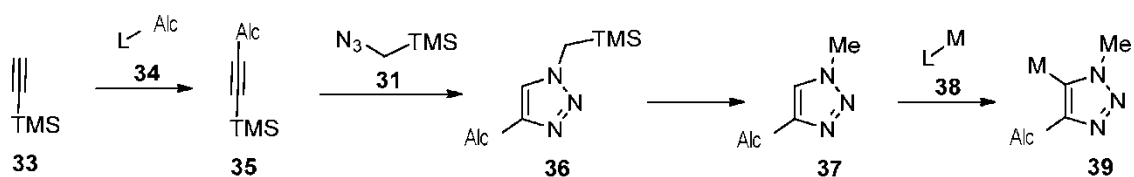
Esquema 11



Los triazoles **39** alquil-sustituidos se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 12. El acetileno **33** se puede alquilar con **34** (en donde Alq es un alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con deuterio y en donde L es un grupo saliente apropiado tal como yoduro, bromuro, cloruro o sulfonato) mediante la acción de una base fuerte tal como n-BuLi. El alquino **35** se puede convertir en los triazoles **36** a través de una reacción de cicloadición 3+2 catalizada con cobre con **31**. Los triazoles **36** se pueden acoplar directamente con carbolinas como se ilustra en el Esquema 7. Como alternativa, el grupo trimetilsililo de **36** se puede retirar directamente mediante la acción de fluoruro de tetrabutil amonio para dar el N-metil-triazol **37**. La desprotonación de **37** con una base fuerte tal como n-BuLi, seguido de reacción con un electrófilo **38** apropiado (en donde L es un grupo saliente tal como un haluro o alcóxido y M es un grupo apropiado para facilitar acoplamientos mediados por metal tales como tributilestaño o un éster borónico; por ejemplo M-L = Bu₃SnCl o B(OMe)₃) puede dar los triazoles **39** que se pueden acoplar fácilmente como se ilustra en los esquemas 1, 3, 4, 8 y 10.

20

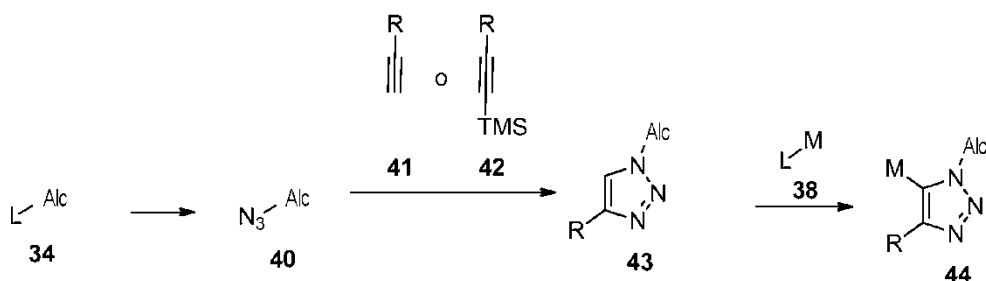
Esquema 12



Se pueden variar los sustituyentes del triazol como se muestra en el Esquema 13. El grupo saliente de **34** (en donde Alq es un alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con deuterio y en donde L es un grupo saliente apropiado tal como yoduro, bromuro, cloruro o sulfonato) puede ser desplazado por tratamiento con azida sódica para proporcionar **40**. Los alquinos **41** o **42** se pueden acoplar con las azidas **40** para dar los triazoles **43** a través de una reacción de cicloadición 3+2 catalizada con cobre. Los triazoles **43** se pueden acoplar directamente con carbolinas como se ilustra en el Esquema 7. Como alternativa, La desprotonación de **43** con una base fuerte tal como n-BuLi, seguido de reacción con un electrófilo **38** apropiado (en donde L es un grupo saliente tal como un haluro o alcóxido y M es un grupo apropiado para facilitar acoplamientos mediados por metal tales como tributilestaño o un éster borónico; por ejemplo M-L = Bu₃SnCl o B(OMe)₃) puede dar los triazoles **44** que se pueden acoplar fácilmente como se ilustra en los esquemas 1, 3, 4, 8 y 10.

35

Esquema 13



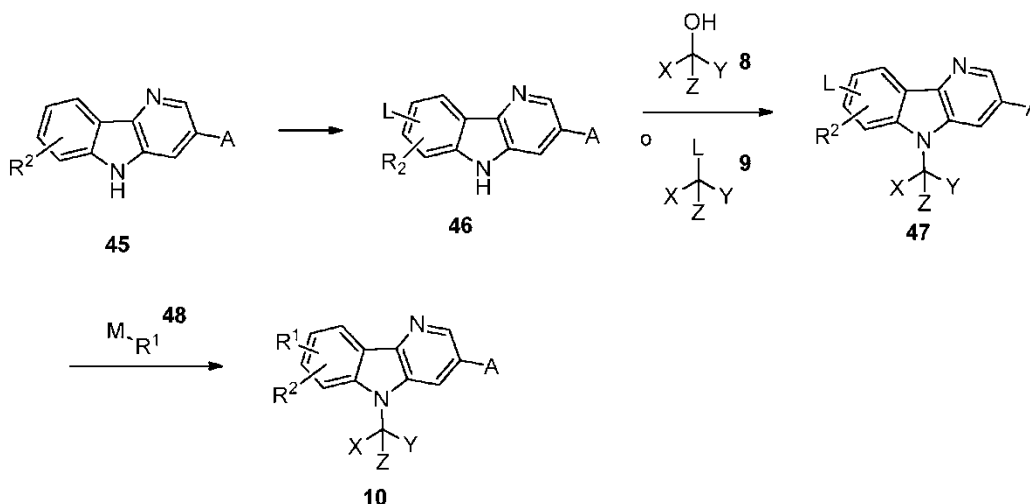
En algunos casos, puede ser ventajoso instalar el sustituyente R¹ más tarde en la secuencia de síntesis. Una síntesis alternativa de las carbolinas **10** se ilustra en el Esquema 14. La instalación de un grupo saliente, L, puede realizarse por tratamiento de **45** con un reactivo de halogenación adecuado (tal como NBS, NCS, Selectfluor® o bromo elemental) para dar **46**. La carbolina **46** se puede alquilar usando condiciones previamente descritas en el Esquema 1 para dar el intermedio **47**. El grupo saliente, L, de **47** se puede intercambiar con diversos sustituyentes R¹ usando métodos que serán obvios para un experto en la materia para dar **10**. Por ejemplo, cuando L = Br o Cl, **47** puede experimentar un acoplamiento de Stille o de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio y un ácido

40

45

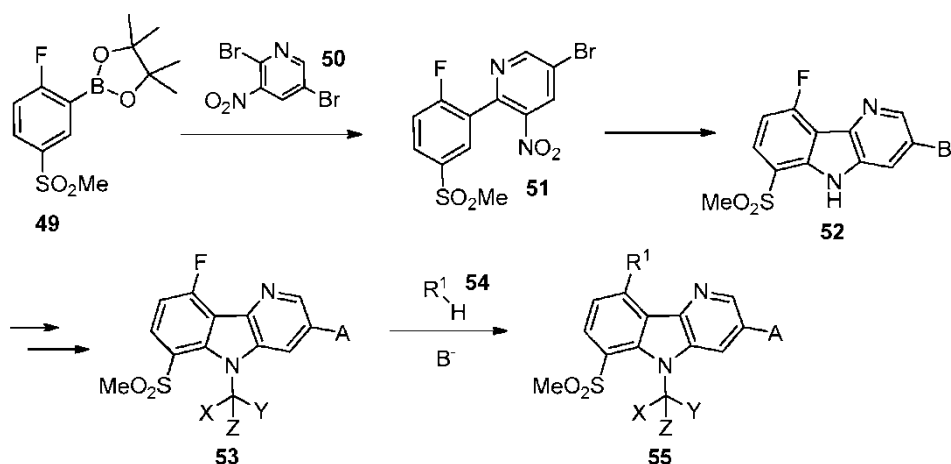
borónico, éster borónico o estannano para proporcionar **10**. Como alternativa, En los casos en los que R^1 se une a través de nitrógeno, una reacción de N-arilación de Buchwald puede dar compuestos adicionales de la invención. En algunos casos, especialmente en donde R^2 es un sustituyente aceptor de electrones, los sustituyentes R^1 enlazados a través de nitrógeno se pueden instalar usando una reacción de S_NAr mediante la desprotonación del heterociclo (para dar **48**) con una base adecuada tal como t-butóxido potásico a temperaturas elevadas para dar **10**. La derivatización adicional de R^1 y R^2 puede proporcionar compuestos adicionales de la invención mediante la aplicación de métodos que serán inmediatamente evidentes a un experto en la materia.

Esquema 14



En algunos casos, puede ser ventajoso instalar el grupo saliente, L, antes en la síntesis. Un ejemplo específico de esto se ilustra en el Esquema 15. Por ejemplo, el éster de boronato **49** se puede acoplar con el dibromuro **50** en una reacción de acoplamiento de Suzuki para formar **51**. El cierre de anillo para dar la carbolina **52** puede realizarse usando DPPE a temperaturas elevadas. **52** se puede transformar en **53** mediante los métodos previamente descritos en el presente documento. Los sustituyentes R^1 N-enlazados se pueden instalar usando una reacción de S_NAr mediante la desprotonación del heterociclo **54** con una base adecuada (B^-) tal como t-butóxido potásico a temperaturas elevadas para dar **55**. La derivatización adicional de R^1 y R^2 puede proporcionar compuestos adicionales de la invención mediante la aplicación de métodos que serán inmediatamente evidentes a un experto en la materia.

Esquema 15



Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los Ejemplos, un experto en la materia puede discernir las características esenciales de la invención. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Abreviaturas

MeCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlMe ₃	trimetil aluminio
Ac	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA	dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ AlCl	cloruro de dietil aluminio
Et ₃ N	trietil amina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
equiv.	equivalente(s)
g	gramo(s)
h	hora(s)
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOH	alcohol isopropílico
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
CL-EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	metilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH	metanol

(contación)

min	minuto o minutos
ml	mililitro(s)
mmol	milimol
MTBE	metil t-butil éter
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
NH ₄ OAc	acetato amónico
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)
TR o Tr o T _R	tiempo de retención
sat	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butil-litio
<i>t</i> -BuOH	alcohol terc-butílico
<i>t</i> -BuOMe	<i>terc</i> -butil metil éter
TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TEA	triethylamina
tetraquis	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometilsulfónico
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

MÉTODOS DE HPLC

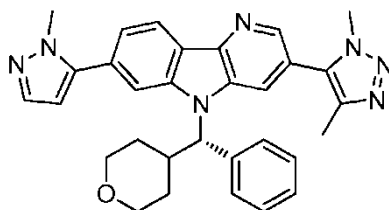
- 5 Método de CL/EM 3: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, entonces una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 10 Método de CL/EM 4: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % - 100 % de B durante 3 min, entonces una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 Método de CL/EM 5: Acquity UPLC BEH C18, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua al 100 % con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo al 100 % con TFA al 0,05 %; Temperatura 50 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1 min, 98 % de B durante 0,6 min, entonces 98 % de A durante 0,6 min; Detección 220 nm.
- 20 Método de CL/EM 6: Phenomenex Luna C18, 30 X 2 mm, partículas de 3 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 2 min, entonces una parada de 1 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- Método de HPLC Preparativa 1: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 30 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

Método de HPLC Preparativa 2: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 40 - 80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

5 Método de HPLC Preparativa 3: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

10 Ejemplo 1

1,4-Dimetil-5-[7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol



15 Etapa 1: 3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

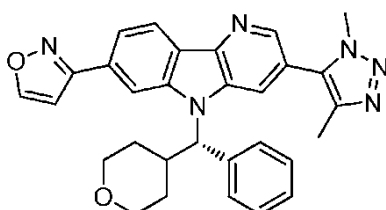
Una solución de 5-[7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (52,6 mg, 0,253 mmol), Pd₂dba₃ (30,9 mg, 0,0340 mmol), triciclohexilfosfina (solución al 20 % en tolueno, 105 µl, 0,0670 mmol) y carbonato de cesio (110 mg, 0,337 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando a través de argón mientras se sonicaba durante varios min, entonces el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C, y se mantuvo a esa temperatura durante una noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. Este material se purificó sobre SiO₂ (4 g) eluyendo con 10 a 30 % de acetona/DCM para dar el compuesto del título (37,4 mg, 62 %) en forma de una película de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); CL/EM (344, [M+H]⁺).

30 Etapa 2: 1,4-Dimetil-5-[7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol

Una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (37,4 mg, 0,109 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (25,1 mg, 0,131 mmol) y trifenilfosfina (42,9 mg, 0,163 mmol) en 1,0 ml de THF se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,0260 ml, 0,136 mmol) en 0,5 ml de THF gota a gota durante aproximadamente 10 min. El baño de refrigeración se retiró. La mezcla se agitó durante una noche, se concentró y se purificó sobre SiO₂ eluyendo con 10 - 50 % de acetona/DCM. El material recuperado se purificó adicionalmente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 35 - 75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título (8,6 mg, 15 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,26 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 3H), 1,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H). CL/EM (518, [M+H]⁺).

Ejemplo 2

50 1,4-Dimetil-5-[5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(1,2-oxazol-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol



Etapas 1: (E)-N-[[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metilideno}hidroxilamina

5 A una mezcla de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído (57,0 mg, 0,122 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (9,4 mg, 0,135 mmol) y carbonato sódico (7,8 mg, 0,0730 mmol) se añadió MeOH (1,0 ml), y entonces agua (1,0 ml). Después de la adición del agua, tuvo lugar una precipitación en masa, y la mezcla no se agitaría. Se añadió 1,0 ml de metanol, que, con sonicación, proporcionó una solución mayormente homogénea. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una pequeña cantidad (> 0,5 ml) de agua. El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío para dar 34,0 mg de producto en forma de un polvo de color blanco. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estos extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en una corriente de nitrógeno para dar producto adicional (18,0 mg) en forma de una película de color amarillo. El material combinado se usó sin purificación. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,30 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 11,7 Hz, 1H). CL/EM (481, [M+H]⁺).

Etapas 2: 1,4-Dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[5-(trimetilsilil)-1,2-oxazol-3-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol

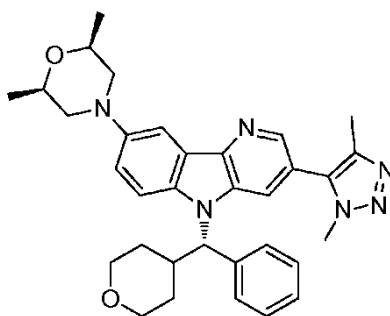
25 A una solución/suspensión de (E)-N-[[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metilideno}hidroxilamina (15,0 mg, 0,031 mmol) en un par de gotas de cloroformo se añadió trietilamina (4 µl, 0,031 mmol) y trimetilsililacetileno (9 µl, 0,062 mmol) (ambos dosificados por medio de pipeta de microlitros y se enjuagó en el vial de reacción con cloroformo hasta un volumen total de aproximadamente 0,5 - 1,0 ml). Esta mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió lejía (hipoclorito sódico, 0,128 ml, 0,125 mmol) gota a gota durante 2 min. El vial se retiró del baño de refrigeración y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua y cloroformo. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (16,7 mg, 93 %) en forma de una película de color amarillo claro. Este material se usó sin purificación. CL/EM (577, [M+H]⁺).

Etapas 3: 1,4-Dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(1,2-oxazol-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol

35 Una mezcla de 1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[5-(trimetilsilil)-1,2-oxazol-3-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol (16,7 mg, 0,0290 mmol) y fluoruro de cesio (8,8 mg, 0,0580 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml) y etanol (0,1 ml) y se calentó a 80 °C. Después de 20 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo una corriente de nitrógeno, se recogió en aproximadamente 1 ml de metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa de PVDF de 0,45 µm y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 40 - 80 % de B durante 40 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título (1,9 mg, 13 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (s a, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 5,98 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,74 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H). CL/EM (505, [M+H]⁺).

Ejemplo 3

55 (2R,6S)-4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2,6-dimetilmorfolina



Etapa 1: 3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (1,00 g, 4,47 mmol), ácido fenilborónico (1,09 g, 8,94 mmol), acetato de cobre (II) (1,22 g, 6,71 mmol), se añadió piridina (0,723 ml, 8,94 mmol) y CHCl_3 (30 ml) para dar una suspensión. A esto se le añadieron 2 g de tamices moleculares de 4Å en polvo. La atmósfera se intercambió con O_2 (g), y la reacción se agitó bajo un globo de O_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con hidróxido de amonio (9,29 ml, 10 71,5 mmol). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice Isco (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc/DCM) para dar 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N-fenilpiridin-3-amina (0,695 g).

15 2-Cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N-fenilpiridin-3-amina se disolvió en DMA (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml. A esto se le añadió acetato sódico trihidrato (656 mg, 4,82 mmol) y bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (111 mg, 0,157 mmol), entonces la suspensión se calentó a 180 °C durante 30 min. La reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice Isco (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 8 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0,345 g, 67 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). CL-EM (M+H) = 264; TR de HPLC = 0,88 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 20 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

25 Etapa 2: 8-Bromo-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (295 mg, 1,12 mmol) se añadió acetonitrilo (5 ml) para dar una solución. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y NBS se añadió (299 mg, 1,68 mmol) lentamente durante 5 min. Después de 90 min, se añadió NBS (299 mg, 1,68 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice Isco (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 15 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0,222 g, 58 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). CL-EM (M+H) = 342; TR de HPLC = 1,12 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

40 Etapa 3: (S)-8-Bromo-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo, 8-bromo-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (1,00 g, 3,28 mmol) y fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,222 g, 0,649 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (0,150 mg, 45 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 5,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,33 - 2,28 (m, 4H), 1,75 - 1,63 (m, 2H). CL-EM (M+H) = 516; TR de HPLC = 1,31 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

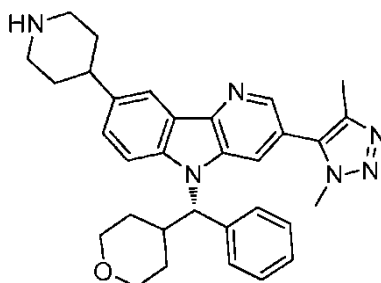
50 Etapa 4: (2R,6S)-4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2,6-dimetilmorfolina

Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 3-[[2,4-dimetoxifenil]metil]amino]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo, usando (S)-8-bromo-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-

(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (25,0 mg, 0,0500 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (19,5 mg, 0,170 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,9 mg, 22 %). El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 5 - 100 % de B durante 20 min, entonces una parada de 0 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,61 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,36 - 2,30 (m, 3H), 1,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 13,5 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 551; TR de HPLC = 1,09 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

15 Ejemplo 4

4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina



20 Etapa 1: 4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (95,0 mg, 0,154 mmol) y Pd/C (163 mg, 0,154 mmol) se añadió acetato de etilo (20 ml) para dar una suspensión. La mezcla se purgó 3 veces con vacío y nitrógeno, se purgó 3 veces con vacío e hidrógeno y se agitó 3 días bajo hidrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice Isco (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0,070 g, 73 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,02 (s a, 4H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,72 - 1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 5H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 1,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 621; TR de HPLC = 1,31 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

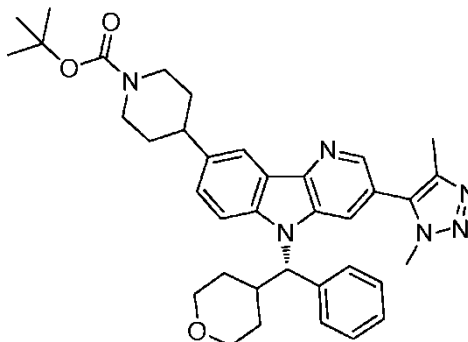
40 Etapa 2: 4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina

En un vial con tapón de rosca de 25 ml que contenía 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (65,0 mg, 0,105 mmol) se añadió TFA (20 % en DCM, 1 ml) en DCM (2 ml) para dar una solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar 55 mg (cuant.). Una pequeña porción del material se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 10 - 50 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 0,9 mg de material analíticamente puro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 2H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 4H), 1,68 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,35 - 1,17 (m, 2H), 1,02 (d, J = 13,1 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 521; TR de HPLC = 0,97 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Ejemplo 5

4-{3-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

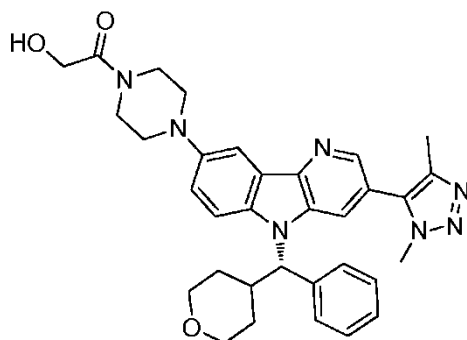


A un vial con tapón de rosca de 25 ml que contenía (S)-8-bromo-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (125 mg, 0,242 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), (10 mg, 0,0120 mmol), éster de pinacol de ácido N-BOC-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-borónico (225 mg, 0,726 mmol) y ácido fosfórico, sal de potasio 3 M (0,242 ml, 0,726 mmol) se añadió THF (1 ml) para dar una suspensión. La mezcla de reacción se purgó 3 veces con vacío y nitrógeno y se calentó a 80 °C con agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice Isco (columna de 4 g, gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,980 g, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 5,81 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 4H), 3,51 - 3,41 (m, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,62 (s a, 4H), 2,33 (dd, J = 3,7, 2,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,29 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,25 (d, J = 2,4 Hz, 4H) CL-EM (M+H) = 619; TR de HPLC = 1,35 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Ejemplo 6

25

1-{4-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-yl}-2-hidroxietan-1-ona



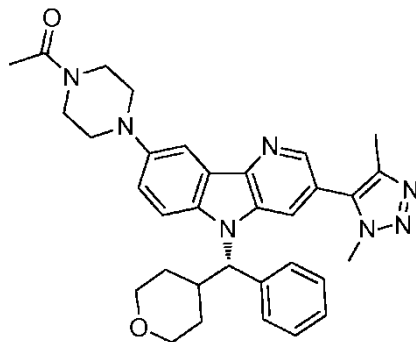
30

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-{4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (43,5 mg, 0,07 mmol) en THF (5 ml) para dar una solución. Se añadió hidróxido sódico (2 M, 0,280 ml, 1,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió ácido acético (0,2 ml, 3,49 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó bajo alto vacío. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 18 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 1-{4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}-2-hidroxietan-1-ona (10,8 mg, 27 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,16 (cd, J = 15,2, 4,9 Hz, 2H), 4,02 (s a, 3H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 2,93 (m, 2H), 2,51 (s a, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H),

40

1,80 - 1,43 (m, 4H), 1,37 - 1,17 (m, 1H), 1,01 (d, J = 12,5 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,46 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 579,3. Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, entonces una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

5

Ejemplo 7**1-{4-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}etan-1-ona**

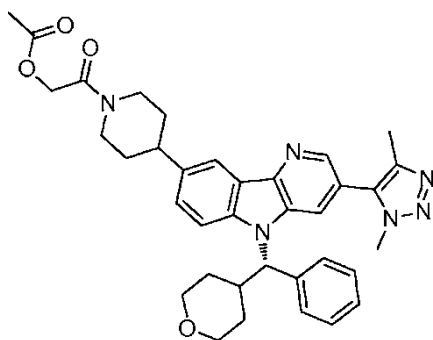
10

El compuesto del título se aisló de la mezcla de reacción en la preparación de 1-{4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}-2-hidroxi-etan-1-ona. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 18 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 1-{4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}etan-1-ona (13,3 mg, 34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 - 8,39 (m, 2H), 8,08 (s, 2H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (s a, 3H), 4,01 - 3,84 (m, 3H), 3,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,12 (m, 2H), 2,97 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 1,02 (d, J = 12,1 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,51 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 563,3. Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, entonces una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

15

20

25

Ejemplo 8**2-{4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo**

35

A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-(piperidin-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,0470 g, 0,090 mmol), tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,087 g, 0,270 mmol), ácido acetoxiacético (0,021 g, 0,180 mmol) y TEA (0,125 ml, 0,90 mmol) se añadió THF (5 ml) para dar una solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar 56 mg (cuant.).

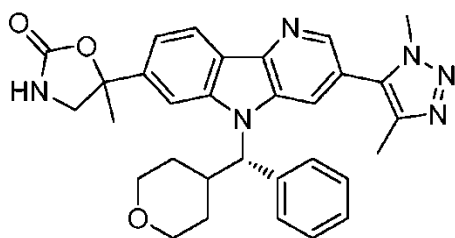
40

Una pequeña porción del material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 10 - 65 % de B durante 25 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se

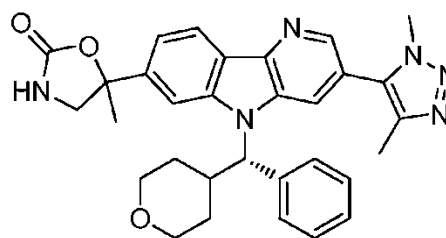
combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 3,6 mg. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 - 8,43 (m, 2H), 8,08 (s, 2H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,53 (s a, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,02 (s a, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 3H), 3,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,51 (s a, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 4H), 1,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 1,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 621; TR de HPLC = 1,09 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

10 Ejemplos 9 y 10

5-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona



Diastereómero A, Ejemplo 9



Diastereómero B, Ejemplo 10

15

Etapas 1: metanosulfonato de 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-2-hidroxipropilo

20 Un matraz de fondo redondo 24/40 de 100 ml se cargó 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-oxan-4-il(fenil)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propano-1,2-diol (67 mg, 0,131 mmol) y se disolvió en DCM (1310 µl). La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo y se añadió trietilamina (27 µl, 0,196 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (11 µl, 0,144 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con DCM y agua y se transfirió a un embudo de decantación en donde las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa combinada se extrajo con DCM (2 x), y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato sódico. El material (83 mg, cuant.) se usó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 6H), 5,63 - 5,55 (m, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 5H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,98 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 3H), 2,05 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,10 (d, J = 11,3 Hz, 2H). Masa hallada 590 [M+H]⁺.

25

30

Etapas 2: 1-Azido-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

35

Un vial de presión de 2 dracmas se cargó con metanosulfonato de 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-2-hidroxipropilo (82,6 mg, 0,140 mmol) y se disolvió en DMF (280 µl). Se añadió azida sódica (36,4 mg, 0,560 mmol), y el vial de reacción se puso en un bloque de reacción precalentado a 80 °C. Después de 19 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y los contenidos del matraz se transfirieron a un embudo de decantación en donde las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera (2 x), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf de 4 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 ml, tamaño de fracción: 6 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con acetona en DCM 0 % [30 ml], 0 - 100 % [201 ml], 100 % [102 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 56,9 mg (76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 5,60 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,34 (td, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 3H), 2,04 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,78 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,42 (cd, J = 12,4, 4,5 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 13,1 Hz, 1H). Masa hallada 536 [M+H]⁺.

40

45

Etapas 3: 5-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

50

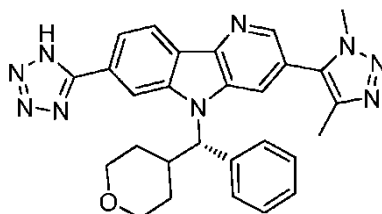
Un vial de presión de 2 dracmas se cargó con 1-azido-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (56,9 mg, 0,106 mmol) y se disolvió en THF (1060 µl). Se añadió 1 gota de agua seguido de trimetilfosfina (1,0 M en THF, 265 µl, 0,265 mmol). Después de 1 h, se añadió CDI (86,0 mg, 0,530 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 24 h, se añadieron 10 equiv. adicionales de CDI.

55

Después de 1,5 h, los volátiles se retiraron bajo una corriente de nitrógeno. El material en bruto se diluyó con 2 ml de metanol, se filtró a través de un filtro de punta de jeringuilla de 0,45 μm y se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5 μ , Disolventes: agua/acetonitrilo/ NH_4OAc , % de B, gradiente (tiempo): 28 %, gradiente isocrático, Caudal: 30 ml/min, 4 inyecciones. Las fracciones se recogieron para dar 18,5 mg (33 %) en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC quirál. Columna prep Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 mm Fase móvil: 25 % de MeOH en CO_2 , 150 bar, Temp.: 35 $^\circ\text{C}$, Caudal: 70 ml/min. durante 20 min. UV controlada a 220 nm Inyección: 1,25 ml de ~ 3 mg/ml en MeOH para dar Enantiómero A (2,0 mg, 19 %) y Enantiómero B (2,2 mg, 21 %). Enantiómero A: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 6H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 1H), 3,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,47 - 1,34 (m, 3H). Tiempo de retención de SFC 6,66 min. Masa hallada 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Enantiómero B: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 6H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 3H). Tiempo de retención de SFC 15,48 min. Masa hallada 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

20 **5-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1H-1,2,3,4-tetrazol**



Etapa 1: 4-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo

25 Un matraz de fondo redondo 24/40 de 500 ml se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (8,07 g, 28,6 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (4,97 g, 27,6 mmol), THF (143 ml), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (1,047 g, 1,43 mmol) y fosfato potásico tribásico (2 M, 11,6 ml, 23,1 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo de caucho y la mezcla de reacción se desgasificó usando argón ultra puro y se sonicó durante 5 min. El matraz se transfirió a un baño de aceite precalentado a 65 $^\circ\text{C}$ y se mantuvo allí durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una capa de Celite. Los contenidos del matraz se transfirieron a un embudo de decantación y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x). La fase acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Isco RediSep Rf de 80 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 ml, tamaño de fracción: 9 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con DCM en hexanos 0 % [200 ml], 0 - 20 % [300 ml], 20 % [1000 ml], 20 - 50 % [500 ml], 50 % [300 ml]) para dar 1,39 g (59 %) de producto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 3,96 (s, 3H). Masa hallada 337 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa 2: 3-Bromo-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo

45 Un matraz de fondo redondo 14/20 de 100 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo (6,68 g, 19,8 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (9,87 g, 24,8 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (20 ml) y el matraz se cerró herméticamente y se purgó con un globo lleno de nitrógeno. El matraz se puso en un baño de aceite precalentado a 160 $^\circ\text{C}$ y se mantuvo allí durante 1 h. Después de la refrigeración, la solución se diluyó con éter, causando la formación de un precipitado de color pardo que se retiró por filtración y se descartó. El sobrenadante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isco RediSep Rf de 80 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 ml, tamaño de fracción: 9 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con DCM en hexanos 0 % [200 ml], 0 - 100 % [300 ml], 100 % [1500 ml]) para dar 2,80 g (46 %) de producto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 3,96 (s, 3H). Masa hallada 305 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa 3: 3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo

55 Un vial de presión de 40 ml se cargó con 1,4-dimetil-5-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol (3,90 g, 10,1 mmol) y se diluyó con DMF (23 ml). A esa solución se añadió 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo (2,8 g, 9,18 mmol), yoduro de cobre (0,262 g, 1,38 mmol), trietilamina (2,56 ml, 18,4 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,636 g, 0,551 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se desgasificó usando argón ultra puro y

sonicación durante 3 min. Después de lo cual, el vial se puso en un bloque de reacción precalentado a 100 °C. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y los contenidos del vial se filtraron a través de una capa de Celite. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isco RediSep Rf de 40 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 ml, tamaño de fracción: 9 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con acetona en DCM 0 % [100 ml], 0 - 30 % [150 ml], 30 % [300 ml], 30 - 60 % [500 ml], 60 % [200 ml]) para dar 1,748 g (59,3 % de rendimiento) de producto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,3, 0,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Masa hallada 321 (M+H)⁺.

10 **Etapa 4: 3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de (S)-metilo**

15 Un matraz de fondo redondo 24/40 de 50 ml se cargó con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,778 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (299 mg, 1,56 mmol) y trifetilfosfina (408 mg, 1,56 mmol). La mezcla se suspendió en THF (7780 µl) y se enfrió a 0 °C. Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (358 mg, 1,56 mmol) en una porción. Después de 30 min a 0 °C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y la reacción pasó lentamente a un color rojo oscuro. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con TFA (300 µl, 3,89 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó usando fosfato de potasio 1,5 M. Los contenidos del matraz se transfirieron a un embudo de decantación y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isco RediSep Rf de 24 g, cargada en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 21 ml, 16 x 150 mm, y eluyendo con acetona en DCM 0 % [50 ml], 0 - 20 % [200 ml], 20 % [150 ml], 20 - 30 % [150 ml], 30 % [350 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 338 mg (88 %) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 5,63 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 4H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (c, J = 11,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,51 - 1,37 (m, 1H), 1,09 (d, J = 12,3 Hz, 1H). Masa hallada 495 (M+H)⁺.

30 **Etapa 5: Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxílico**

35 Un vial de presión de 20 ml se cargó con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxilato de (S)-metilo (200 mg, 0,404 mmol) y se disolvió en THF (3,36 ml) y agua (673 µl). A esa solución se añadió hidróxido potásico (67,9 mg, 1,21 mmol). El vial se cerró herméticamente y se puso en un bloque de reacción calentado a 50 °C. Después de 19 h, el THF se evaporó usando una corriente de nitrógeno y la fase acuosa se transfirió a un embudo de decantación. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (x 2) para retirar cualquier impureza orgánica y se descartó. La fase acuosa combinada se acidificó a un pH de ~4, usando 1 ml de HCl 1 N. El pH se ajustó a un pH de 5 usando una solución 2 M de fosfato de potasio, tribásico. Los contenidos del matraz Erlenmeyer se transfirieron de vuelta al embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar 192 mg (99 % de rendimiento) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 5,66 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,38 (td, J = 12,0, 1,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,11 (d, J = 14,3 Hz, 1H). Masa hallada 482 (M+H)⁺.

50 **Etapa 6: (S)-3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(2-fenilpropan-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxamida**

55 Un matraz de fondo redondo 24/40 de 100 ml se cargó con ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxílico (192 mg, 0,399 mmol) y se disolvió en DCM (3,99 ml). A esa solución se añadió TEA (167 µl, 1,20 mmol), cumilamina (69 µl, 0,478 mmol) y HATU (227 mg, 0,598 mmol). Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (Isco RediSep Rf de 12 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 18 ml, tamaño de fracción: 9 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con acetona en DCM 0 % [51 ml], 20 % [150 ml], 20 - 100 % [150 ml], 100 % [102 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 197 mg (83 % de rendimiento) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 5H), 7,36 - 7,28 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,60 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,33 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H), 1,06 (d, J = 12,8 Hz, 1H). Masa hallada 599 (M+H)⁺.

65 **Etapa 7: (S)-3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido [3,2-b] indolo-7-carbonitrilo**

Un matraz de fondo redondo 24/40 de 50 ml se cargó con (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-

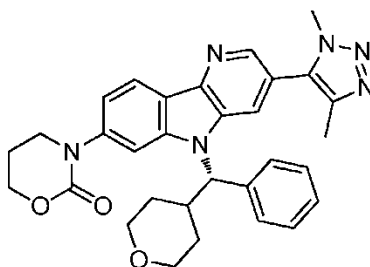
2H-piran-4-il)metil)-N-(2-fenilpropan-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carboxamida (197 mg, 0,329 mmol) y se disolvió parcialmente en DCM (1645 µl). A esa suspensión se añadió piridina (80 µl, 0,987 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C usando un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió entonces anhídrido triflico (72 µl, 0,428 mmol) en una porción. El baño de hielo se dejó agotar y la reacción se dejó agitar durante una noche. Después de 22 h, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se añadieron 72 µl adicionales de anhídrido triflico. Después de 1 h, la mezcla se inactivó con etanol y una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se dejó agitar durante 15 min y los contenidos del matraz se transfirieron a un embudo de decantación en donde las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (Isco RediSep Rf de 12 g, cargada en/con: DCM y se secó, desecho inicial: 18 ml, tamaño de fracción: 9 ml 13 x 100 mm, y eluyendo con acetona en DCM 0 % [51 ml], 20 % [150 ml], 20 - 100 % [150 ml], 100 % [102 ml]. Las fracciones se recogieron para dar 129 mg (85 % de rendimiento) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 5,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,37 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,11 (ct, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 1H), 1,13 - 1,03 (m, 1H). Masa hallada 463 (M+H)⁺.

Etapa 8: (S)-3-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-7-(1H-tetrazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de microondas de 0,5 - 2 ml se cargó con (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indolo-7-carbonitrilo (35 mg, 0,076 mmol) y azida sódica (14,8 mg, 0,227 mmol). La mezcla se disolvió en NMP (500 µl) y se añadió cloruro de aluminio (1,5 mg, 0,011 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 200 °C durante 10 min. Después de 10 min, la mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de punta de jeringuilla de 0,45 µm y se presentó para su purificación final. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 50 - 90 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 23,3 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. La RMN de protones se adquirió en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 12,8 Hz, 1H). Masa hallada 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

3-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1,3-oxazinan-2-ona

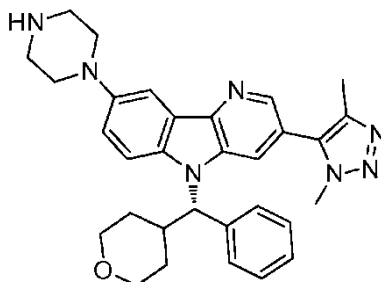


A 2 ml de una solución 0,05 M de 5-{7-isocianato-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol en dioxano se añadió 3-cloro-1-propanol (0,105 ml, 1,25 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 70 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetona (10 ml), y se añadió carbonato potásico (276 mg, 2,00 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La reacción se filtró, y los volátiles se retiraron a presión reducida. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 100 % de B durante 20 min, entonces una parada de 3 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron

a través de evaporación por centrifugación para dar 10,4 mg (7,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,77 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,28 (s, 5H), 2,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 12,5 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 537; TR de HPLC = 0,76 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Ejemplo 13

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina



Etapa 1: 4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

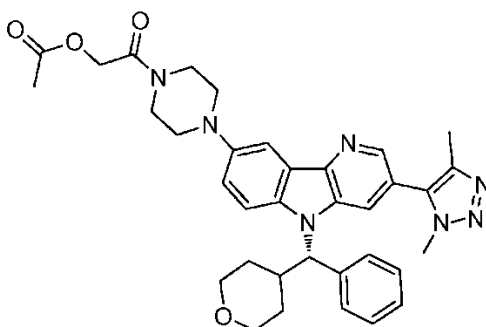
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para (2R,6S)-4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2,6-dimetilmorfolina, se convirtió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (151 mg, 0,813 mmol) en el compuesto del título (169 mg, 78 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 - 8,36 (m, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,43 (s a, 2H), 3,27 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,14 (s a, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,66 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,02 (d, J = 12,5 Hz, 2H). CL-EM (M+H) = 622; TR de HPLC = 1,18 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Etapa 2: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina, se convirtió 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina-1-carboxilato (211 mg, 0,340 mmol) de *terc*-butilo en el compuesto del título (133 mg, 75 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,44 - 7,19 (m, 4H), 5,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,02 (s a, 3H), 3,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,27 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,18 (s a, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,66 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 522; TR de HPLC = 0,96 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Ejemplo 14

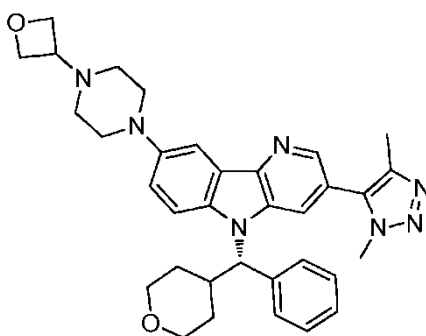
2-[4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazin-1-il]-2-oxoacetato de etilo



5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 2-{4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo, se convirtió 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina (63,0 mg, 0,120 mmol) en el compuesto del título (12,6 mg, 17 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 - 8,40 (m, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 4H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 3,27 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,66 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 622; TR de HPLC = 0,1,04 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 10
10 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

Ejemplo 15

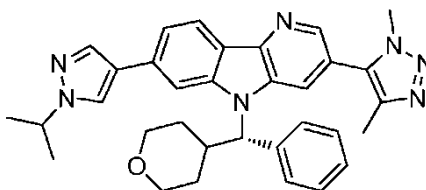
15 **1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina**



20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-(piperazin-1-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (62,6 mg, 12,0 mmol) y 3-oxetanona (0,077 ml, 1,20 mmol) se añadió THF (5 ml) para dar una solución. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y ácido acético (1 ml). Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (22,6 mg, 0,360 mmol) durante 5 min. Después de 16 h, la mezcla de
25 reacción se diluyó con ácido acético (1 ml), y se añadió cianoborohidruro sódico (22,6 mg, 0,360 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 16 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,20 mmol). Después de 16 h, se añadió cloruro de cinc (16,4 mg, 0,120 mmol). Después de 72 h, la reacción se repartió entre acetato de etilo y NaOH ac. 1 N. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 5 - 55 % de B durante 25 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20
30 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 - 8,35 (m, 2H), 7,99 (s a, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,41 - 3,24 (m, 2H),
35 3,21 (s a, 4H), 2,48 (s a, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,66 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,02 (d, J = 11,8 Hz, 1H). CL-EM (M+H) = 578; TR de HPLC = 0,73 min (Columna: Waters Acquity BEH C18 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: ACN:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 1,5 min; Flujo: 1 ml/min).

40 Ejemplo 16

1,4-Dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol



45 **Etapa 1: (S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol**

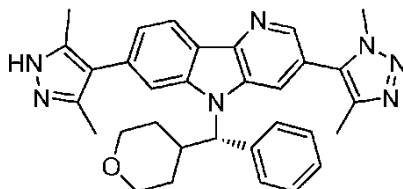
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,500 g, 1,68 mmol), (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (0,549 g, 2,85 mmol) y trifenilfosfina (0,749 g, 2,85 mmol), una barra de agitación y 6 ml de DCM. La suspensión se agitó mientras se añadía DIAD (0,555 ml, 2,85 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó durante una noche. La reacción se purificó en una columna Isco de 80 g, eluyendo con 50 % de EtOAc/hexano durante 400 ml, entonces 20 % de B/EtOAc a 70 % de B/EtOAc sobre 1200 ml. B = 10 % de amoníaco 2 M en MeOH/90 % de EtOAc. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron para proporcionar 225 mg de un sólido de color blanco vítreo. CL/EM usando el método de CL/EM 6: TR de HPLC = 0,99 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 3H), 3,88 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 13,6 Hz, 1H).

Etap 2: 1,4-Dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol

(S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (47,2 mg, 0,100 mmol) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (47,2 mg, 0,200 mmol) se disolvieron en 1,7 ml de dioxano. A esto se le añadió carbonato sódico (300 µl, 0,300 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,2 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 4 h. El calor se interrumpió, se agitó 3 días a temperatura ambiente y se filtró. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa (Método de HPLC Preparativa 3), excepto por un gradiente de 25 - 65 % de B durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,7 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 94 %. Inyección 1: Método de CL/EM 3, TR de HPLC = 1,798. Inyección 2: Método de CL/EM 4, TR de HPLC = 3,125 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 3H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 17

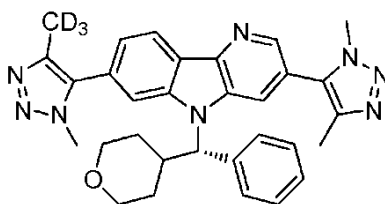
5-[7-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



(S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (47,2 mg, 0,100 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (44,4 mg, 0,200 mmol) se disolvieron en 1,7 ml de dioxano. A esto se le añadió carbonato sódico (300 µl, 0,300 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,2 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 4 h. El calor se interrumpió, la reacción se agitó durante 12 h y se filtró. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa usando el Método de HPLC Preparativa 2, excepto por el uso de gradiente de 40 - 80 % de B durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente por medio del método de HPLC preparativa 3. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,2 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 97 %. Inyección 1: Método de CL/EM 3, TR de HPLC = 1,47. Inyección 2: Método de CL/EM 4, TR de HPLC = 2,895 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,88 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,04 (s a, 3H), 3,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,56 (s a, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,56 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9,2 Hz, 7H), 1,70 (s a, 1H), 1,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

Ejemplo 18

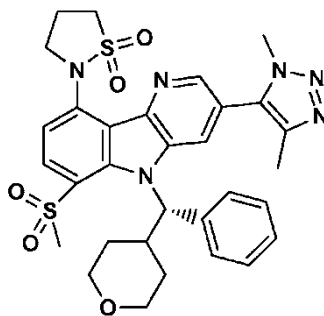
5-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



(S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (47,2 mg, 0,1 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF. A esto se le añadió 4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (40,1 mg, 0,400 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,2 mg, 10,0 μmol) y tetrametilacetato amónico (33,3 mg, 0,250 mmol). Se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,4 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM, Tr = 1,44 min, M+H = 536; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min, Tr = 2,42 min, M+H = 536; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 5H), 3,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 7H), 3,26 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 3H), 1,70 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

25 Ejemplo 19

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona

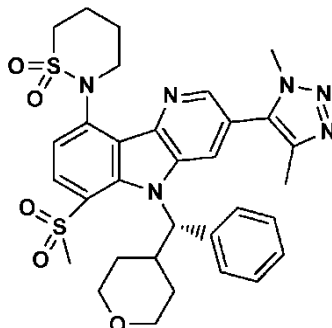


A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (25,0 mg, 0,0500 mmol) e isotiazolidina-1,1-diona (5,7 mg, 0,0500 mmol) en DMF (0,25 ml) se añadió t-BuOK (21,0 mg, 0,190 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (12,3 mg, 41 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 8,4 Hz, 3H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 6,81 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 4,11 (d a, J = 2,0 Hz, 2H), 3,86 (d a, J = 9,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,64 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,57 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 3,19 (t a, J = 12,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 0,42 (d a, J = 12,1 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,414 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 634,95; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

Ejemplo 20

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1 λ ⁶,2-tiazinano-1,1-diona

5



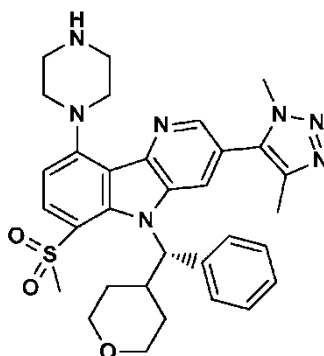
A una mezcla agitada de 5-[9-fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (25,0 mg, 0,047 mmol) y 1,1-dióxido de 1,2-tiazinano (19,0 mg, 0,141 mmol) en NMP (0,25 ml) se añadió t-BuOK (21,0 mg, 0,187 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1 λ ⁶,2-tiazinano-1,1-diona (2,6 mg, 8,38 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,62 (s a, 2H), 7,55 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t a, J = 7,1 Hz, 2H), 7,27 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 6,79 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,86 (d a, J = 11,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,64 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 3,18 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (d a, J = 14,5 Hz, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H), 1,95 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 1,79 - 1,56 (m, 3H), 0,54 - 0,29 (m, 1H); CL-EM: TR = 1,631 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 649,05; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 98 %.

25

Ejemplo 21

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina

30

Etapa 1: 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

35

5-[9-Fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (95,0 mg, 0,180 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (232 mg, 1,25 mmol) se combinaron en NMP (1,50 ml) y se calentó a 80 °C durante 4 h, momento en el cual la temperatura se aumentó a 95 °C durante otras 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con solución ac. de LiCl al 10 %. La capa de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar la mezcla en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, RediSep SiO₂ 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-

40

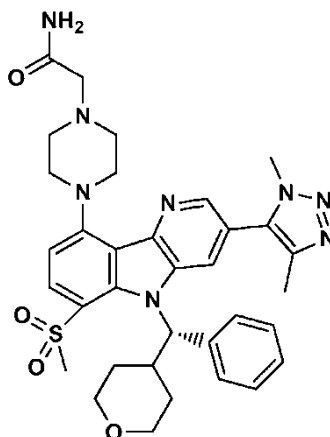
oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,85 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s a, 4H), 2,06 (s, 4H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,70 (d a, J = 9,4 Hz, 1H), 1,58 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 12H), 0,41 (d a, J = 11,4 Hz, 1H). HPLC: TR = 3,155 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, controlando a 220 nm); CL-EM (EN): m/z = 700,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina

4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (96,0 mg, 0,140 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró para dar el producto bruto, 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina (52,4 mg). 10,0 mg de este producto bruto se purificaron adicionalmente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina (8,7 mg, 10,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,95 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,80 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,34 (s a, 2H), 3,27 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (s a, 3H), 2,46 (s a, 7H), 2,00 (s, 3H), 1,91 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,65 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,53 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 0,36 (d a, J = 12,8 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,230 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 600,10; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

Ejemplo 22

2-{4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazin-1-il}acetamida

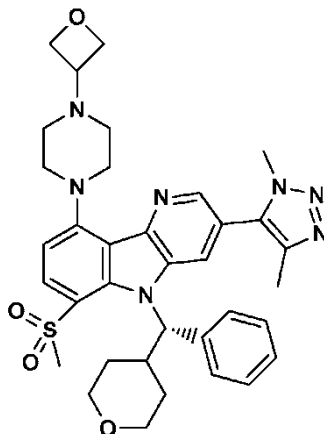


A una mezcla agitada de 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,033 mmol) y 2-bromoacetamida (9,2 mg, 0,067 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió Cs₂CO₃ (16,3 mg, 0,050 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se purificó directamente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-{4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazin-1-il}acetamida (14,8 mg, 64,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,75 (d a, J = 15,5 Hz, 2H), 7,56 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,75 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,85 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 8H), 3,48 (t a, J = 11,9 Hz, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 2,50 (s a, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,57 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 0,37 (d a, J = 11,4 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,312 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 657,10; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH

C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

5 Ejemplo 23

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina



10

Etapa 1: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina

15 4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (96,0 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró para dar el producto en bruto 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina (52,4 mg). 10 mg de este producto bruto se purificaron adicionalmente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina (8,7 mg, 10,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,95 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,80 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,34 (s a, 2H), 3,27 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (s a, 3H), 2,46 (s a, 7H), 2,00 (s, 3H), 1,91 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,65 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,53 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 0,36 (d a, J = 12,8 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,230 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 600,10; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH 25 C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una 30 parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

35 Etapa 2: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina

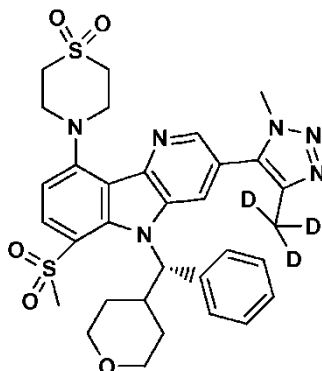
A una mezcla agitada de 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina (20,0 mg, 0,033 mmol) y 3-oxetanona (0,021 ml, 0,033 mmol) en MeOH (0,3 ml) se añadió THF (0,30 ml) y HOAc (0,30 ml). A la mezcla a temperatura ambiente se añadió cianoborohidruro sódico (6,3 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y después se diluyó con solución saturada NaHCO₃ (8 ml). La mezcla se concentró y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite en bruto. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina (16,9 mg, 73,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 45 6,71 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 4,76 (s a, 3H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 3,81 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,51 (m, 4H), 3,44 (t a, J = 11,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s a, 8H), 2,02 (s, 3H), 1,91 (d a, J =

50

12,1 Hz, 1H), 1,65 (d a, J = 10,8 Hz, 1H), 1,54 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 0,34 (d a, J = 11,4 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,365 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 656,10; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

Ejemplo 24

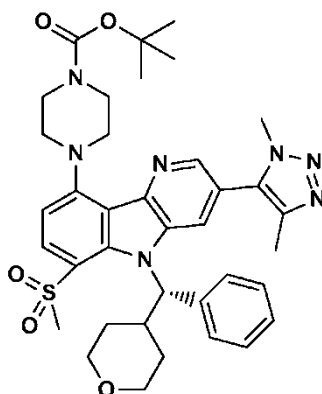
10 **4-{6-Metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona**



15 A una mezcla agitada de 5-{9-fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (35,0 mg, 0,065 mmol) en NMP (0,50 ml) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (35,3 mg, 0,261 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, a 95 °C durante 19 h y entonces a 125 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 4-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona (19,2 mg, 41,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,79 (s a, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s a, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 5H), 3,33 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 3,17 (t a, J = 11,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 5H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 0,39 (d a, J = 12,1 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,382 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 652,00; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 92 %.

Ejemplo 25

35 **4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

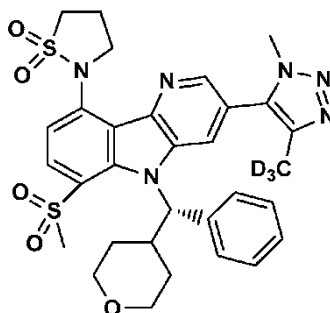


40 5-{9-Fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (95,0 mg, 0,18 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (232 mg, 1,25 mmol) se combinaron en NMP (1,50

ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y entonces a 95 °C durante otras 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con solución de LiCl al 10 %. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = Hexano/EtOAc, RediSep SiO₂ 24 g, detectando a 254 nm y controlando a 220 nm). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d a, J = 10,1 Hz, 1H), 3,85 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s a, 4H), 2,06 (s, 4H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,70 (d a, J = 9,4 Hz, 1H), 1,58 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 12H), 0,41 (d a, J = 11,4 Hz, 1H). HPLC: TR = 3,155 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % durante 4 min que contenía TFA al 0, %, 4 ml/min, controlando a 220 nm); CL-EM (EN): m/z = 700,3 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 26

2-{6-Metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona



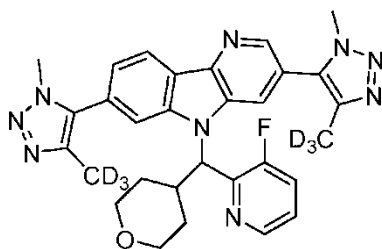
20

A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (40,0 mg, 0,075 mmol) y 1,1-dióxido de isotiazolidina (36,1 mg, 0,298 mmol) en NMP (0,40 ml) se añadió t-BuOK (29,2 mg, 0,261 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 9,6 mg. (20 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 8,1 Hz, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,86 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,57 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 3,19 (t a, J = 11,6 Hz, 1H), 2,62 (quint., J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,52 (m, 1H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 2H), 0,43 (d a, J = 12,5 Hz, 1H); CL-EM: TR = 1,573 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 638,05; CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 99 %.

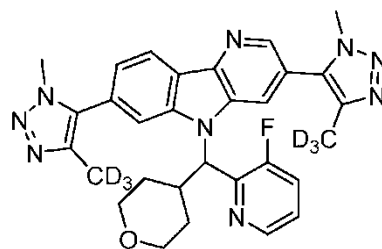
35

40 Ejemplos 27 y 28

2-({3,7-Bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina



Enantiómero A, Ejemplo 27



Enantiómero B, Ejemplo 28

45 Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-bromofenil)-3-nitropiridina

En un matraz de presión de 100 ml se añadió 2,5-dibromo-3-nitropiridina (0,702 g, 2,49 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (0,5 g, 2,49 mmol) en 20 ml de THF. A esto se le añadió fosfato potásico tribásico (2,490 ml, 4,98 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,041 g, 0,050 mmol). Se burbujeó en argón a través de la mezcla mientras se sonicaba durante 5 min. El matraz se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. La reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con 5 % de EtOAc/hexanos a 30 % de EtOAc/hexanos sobre 600 ml. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar 820 mg (92 %) de un sólido de color amarillo claro. Método de CL/EM 6; Tr = 1,925 min, M+H = 358. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 2H)

Etapa 2: 3,7-Dibromo-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de centelleo de 20 ml de pared gruesa se cargó con 5-bromo-2-(4-bromofenil)-3-nitropiridina (0,82 g, 2,29 mmol) y 1,2-DPPE (1,369 g, 3,44 mmol) y 8 ml 1,2-diclorobenceno. El vial se selló y se colocó en un baño de aceite a 160 °C durante 15 min. Se trató con 200 ml de éter. El sólido se recogió y se lavó con éter. El sólido se descartó. El filtrado se concentró en rotavapor, entonces en una corriente de nitrógeno durante una noche para proporcionar 1,8 g de un aceite de color amarillo oscuro. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con 5 % de THF/hexano a 100 % THF sobre 600 ml. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto del título. Se concentraron por separado las fracciones que contenían compuesto del título impuro, el residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con 5 % de THF/hexano a 50 % de THF/hexano sobre 600 ml. Se combinaron todas las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar 0,36 g (49 % de rendimiento). Método de CL/EM 6; Tr = 1,723 min, M+H = 325. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H)

Etapa 3: 4-(²H₃)Metil-1-metil-5-{7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido-[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol

3,7-Dibromo-5H-pirido[3,2-b]indol (165 mg, 0,506 mmol) y 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (394 mg, 1,012 mmol) se disolvieron en 4 ml de DMF. A esto se le añadió yoduro de cobre (I) (19,3 mg, 0,101 mmol), trietil amina (282 µl, 2,03 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (58,5 mg, 0,051 mmol). Se burbujeó en argón durante 0,5 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se calentó durante 14 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. Se filtró a través de celite. El celite se lavó con EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 24 g, eluyendo con 10 % de MeOH/EtOAc a 15 % de MeOH/EtOAc sobre 300 ml, entonces 15 % de MeOH durante 300 ml. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto del título y se concentró a sequedad para proporcionar 46 mg (25 %). Condiciones de CL/EM 1; Tr = 0,63 min, M+H = 365. RMN ¹H (400 MHz, Acetona) δ 11,04 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 4,07 - 4,05 (m, 3H), 4,05 - 4,03 (m, 3H).

Etapa 4: 2-({3,7-Bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido-[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina

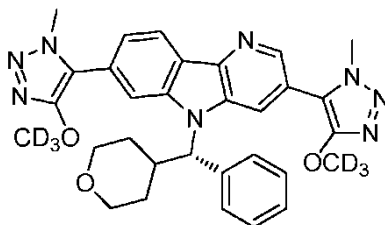
Un vial de presión de 5 ml se cargó con metanosulfonato de (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (119 mg, 0,412 mmol). A esto se le añadió 4-(²H₃)metil-1-metil-5-{7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido-[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0,082 mmol) y 2 ml de DMF, entonces carbonato de cesio (134 mg, 0,412 mmol). Se burbujeó en nitrógeno durante 0,5 min, el vial se selló y se calentó a 100 °C durante 20 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 40 - 80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 10 - 50 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto racémico deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación por centrifugación. El racemato se separó en una columna Chiracel OD 21 X 250 mm, tamaño de partícula 10 µm, eluyendo con 12 % de etanol/88 % 0,1 % de dietilamina en heptano durante 110 min; detección: UV a 254 nM. Las fracciones que se eluyeron de 68 a 76 min se concentraron para dar Enantiómero A que se purificó adicionalmente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del Enantiómero A fue de 2,7 mg, y su pureza estimada por análisis de CL-EM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x

50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,39 min, M+H = 558. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,34 min, M+H = 558. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 - 8,60 (m, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 (s a, 6H), 3,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,21 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 2H), 1,35 (s a, 1H), 0,75 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

Las fracciones que se eluyeron de 81 a 90 min se concentraron para dar Enantiómero B que se purificó adicionalmente por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del Enantiómero B fue de 2,7 mg, y su pureza estimada por análisis de CL-EM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,39 min, M+H = 558. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,34 min, M+H = 558. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 - 8,60 (m, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 (s a, 6H), 3,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,21 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 2H), 1,35 (s a, 1H), 0,75 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

30 Ejemplo 29

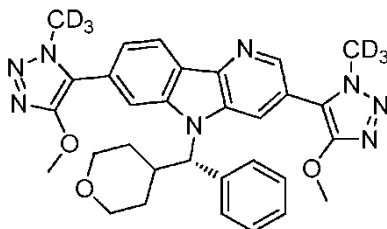
4-(²H₃)Metoxi-5-{7-[4-(²H₃)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il-(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol



A un vial de pared gruesa de 5 ml se añadió 4-(²H₃)metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (37,7 mg, 0,200 mmol). (S)-3,7-Dibromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,050 g, 0,1 mmol) se disolvió en 1,5 ml de DMF y se añadió al vial. A esto se le añadió tetrametilacetato amónico (0,053 g, 0,400 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,0 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó durante 15 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 17,9 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,59 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,59 min, M+H = 571. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,12 (s a, 6H), 3,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,27 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 1H), 1,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H).

Ejemplo 30**4-Metoxi-5-{7-[4-metoxi-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)-metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol**

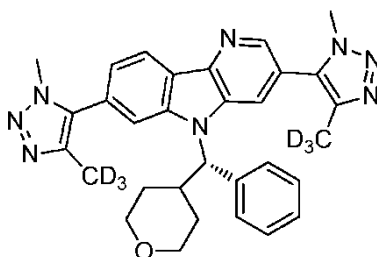
5



A un vial de pared gruesa de 5 ml se añadió 4-metoxi-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol (23,2 mg, 0,200 mmol). (S)-3,7-Dibromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,050 g, 0,1 mmol) se disolvió en 1,5 ml de DMF y se añadió al vial. A esto se le añadió tetrametilacetato amónico (0,053 g, 0,400 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,0 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó durante 15 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 28,0 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,58 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,61 min, M+H = 571. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 6H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 3,27 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

Ejemplo 31**4-(²H₃)Metil-1-metil-5-{7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol**

35

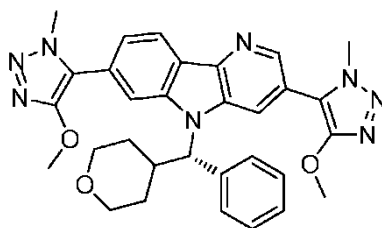


(S)-3,7-Dibromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50,0 mg, 0,1 mmol) y 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (156 mg, 0,400 mmol) se disolvieron en 1,5 ml de DMF. A esto se le añadió yoduro de cobre (I) (3,8 mg, 0,020 mmol), trietil amina (112 µl, 0,800 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (11,6 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó en argón durante 0,5 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 100 °C durante 14 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 19,8 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,45 min, M+H = 539. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH

C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,45 min, M-H = 537. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 5,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,04 (s a, 6H), 3,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,26 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H).

Ejemplo 32

4-Metoxi-5-[7-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-bromofenil)-3-nitropiridina

Un matraz de presión de 250 ml se cargó con ácido (4-bromofenil)borónico (2,00 g, 9,96 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (2,81 g, 9,96 mmol) y 100 ml de THF. A esto se le añadió fosfato de tripotasio (4,23 g, 19,9 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,163 g, 0,199 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla mientras se sonicaba durante 1 min. El matraz se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. El calentamiento se interrumpió y la reacción se agitó durante 2 días. Los productos volátiles se retiraron. El residuo se disolvió en DCM, se trató con gel de sílice y se concentró a sequedad. El material se purificó en una columna Isco de 80 g, eluyendo con 5 % de EtOAc/hexanos a 30 % de EtOAc/hexanos sobre 1200 ml. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron para proporcionar 1,32 g (37 %) de un sólido de color amarillo. CL/EM usando el método de CL/EM 6, TR de HPLC = 1,11 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 2H).

Etapa 2: 3,7-Dibromo-5H-pirido[3,2-b]indol

En un vial de centelleo de 20 ml, 5-bromo-2-(4-bromofenil)-3-nitropiridina (1,46 g, 4,08 mmol) y DPPE (2,44 g, 6,12 mmol) se suspendieron en 12 ml 1,2-diclorobenceno. El vial se puso en un baño de aceite a 160 °C y se calentó durante 15 min después de la disolución completa de los reactivos. Después de enfriar a temperatura ambiente, los contenidos se vertieron en 200 ml de éter. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y se descartaron. El eluyente se concentró en rotavapor, en primer lugar con vacío central, entonces con alto vacío. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 80 g, eluyendo con 5 % de THF/hexanos a 50 % de THF hexanos sobre 1200 ml. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron para proporcionar 330 mg (25 %) de un sólido de color blanco. CL/EM usando el método de CL/EM 6, TR de HPLC = 0,97 min.

Etapa 3: (S)-3,7-Dibromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

3,7-Dibromo-5H-pirido[3,2-b]indol (0,330 g, 1,01 mmol) se suspendió en 10 ml de DCM. A esto se le añadió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,389 g, 2,03 mmol) y trifenilfosfina (0,531 g, 2,03 mmol). A esto se le añadió DIAD (0,394 ml, 2,03 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se cerró herméticamente, se agitó durante una noche, se concentró a aproximadamente 1 ml y se purificó en una columna Isco de 24 g, eluyendo con 5 % de EtOAc/hexano a 25 % de EtOAc/hexano sobre 800 ml. La fracción que contenía el compuesto del título se concentró para proporcionar 302 mg (60 %) de un aceite vítreo y transparente. CL/EM usando el método de CL/EM 6, TR de HPLC = 1,19 min. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 3,39 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

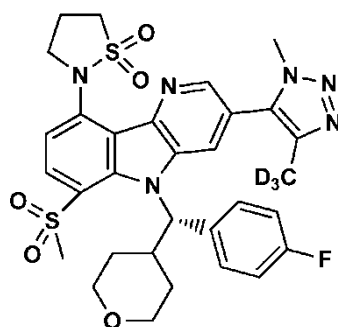
Etapa 4: 4-Metoxi-5-[7-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol

A un vial de pared gruesa de 5 ml se añadió 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (37,1 mg, 0,200 mmol). Una solución de (S)-3,7-dibromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50,0 mg, 0,100 mmol) en 1,5 ml de DMF se añadió al vial. A esto se le añadió tetrametilacetato amónico (53,3 mg, 0,400 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,0 mg, 10,0 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras

se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó durante 15 h. La reacción se filtró, se trató con 0,5 ml de fluoruro de tetrabutil amonio 1 M en THF, y se agitó durante 15 min. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa usando el Método de HPLC Preparativa 1, excepto por un gradiente de 20-60 % de B durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 26,1 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 99 %. Inyección 1: Método de CL/EM 3, TR de HPLC = 1,59 min. Inyección 2: Método de CL/EM 4, TR de HPLC = 2,61 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,11 (s a, 6H), 4,04 (s, 6H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,26 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 1H).

Ejemplo 33

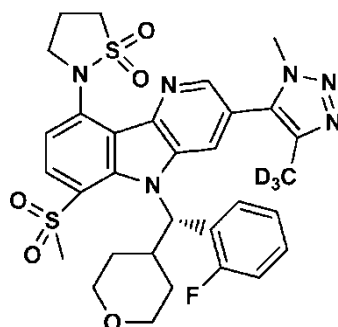
2-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona



A una solución agitada de 5-{9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (24,0 mg, 0,0400 mmol) e isotiazolidina-1,1-diona (26,2 mg, 0,220 mmol) en NMP (0,25 ml) se añadió t-BuOK (19,4 mg, 0,170 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (11,6 mg, 40 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (t a, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (d a, J = 10,2 Hz, 1H), 4,10 (t a, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 3,57 (t a, J = 7,5 Hz, 1H), 3,47 (s a, 2H), 3,39 (s a, 1H), 3,17 (t a, J = 11,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,90 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 1,64 (t a, J = 12,1 Hz, 2H), 0,42 (d a, J = 11,8 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,670 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 656,15. CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 98 %.

Ejemplo 34

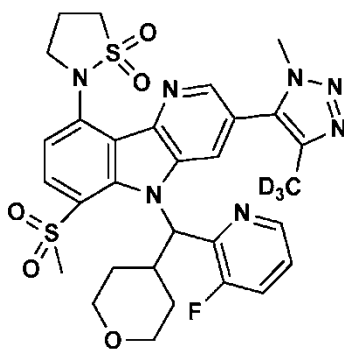
2-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona



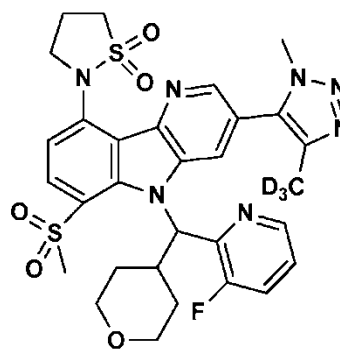
A una solución agitada de 5-{9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (7,8 mg, 0,0140 mmol) e isotiazolidina-1,1-diona (8,5 mg, 0,0560 mmol) en NMP (0,15 ml) se añadió t-BuOK (6,3 mg, 0,0560 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 100 min y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (6,1 mg, 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d a, J = 4,2 Hz, 2H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,53 (s a, 3H), 3,27 (t a, J = 11,3 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 0,71 (d a, J = 12,3 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,610 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 656,10, CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 97 %.

Ejemplos 35 y 36

2-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona



Enantiómero A, Ejemplo 35

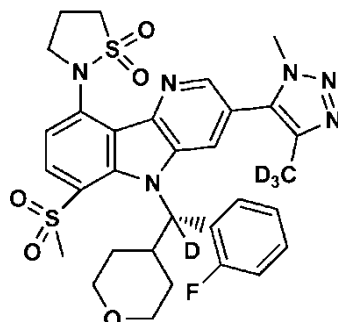


Enantiómero B, Ejemplo 36

A una solución agitada de 3-fluoro-2-({9-fluoro-6-metanosulfonil-3-[4-CH₃]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil}piridina racémica (80,0 mg, 0,140 mmol) e isotiazolidina-1,1-diona (69,8 mg, 0,580 mmol) en NMP (0,70 ml) se añadió t-BuOK (56,5 mg, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 70 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = DCM/10 % de MeOH/DCM, RediSep SiO₂ 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona racémica (110 mg). Esta mezcla racémica se separó por SFC prep quiral (Berger SFC MGII, Columna: Chiral IB 25 X 2,1 cm ID, 5 µm Caudal: 50,0 ml/min. Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH Longitud de onda de Detector: 220 nm) para dar Enantiómeros A (13,3 mg, 13 %) y B (10,5 mg, 11 %). Enantiómero A: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dt, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,01 (dd a, J = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (dd a, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,46 (d a, J = 2,3 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,34 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 3,20 (td, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 0,54 (d a, J = 13,0 Hz, 1H); TR de SFC = 10,07 min (Columna: Chiralcel IB 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: CO₂/MeOH 80/20; Flujo: 2 ml/min); Enantiómero B: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dt, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,01 (dd a, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (dd a, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 2H), 3,46 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 1,79 (dd a, J = 12,8, 4,2 Hz, 3H), 0,54 (d a, J = 12,8 Hz, 1H) CL-EM (M+H) = 556,2; TR de SFC = 12,21 min (Columna: Chiralcel IB 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: CO₂/MeOH 80/20; Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo 37

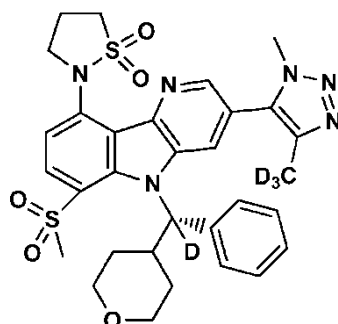
2-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)(²H)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-

pirido[3,2-b]indol-9-il)-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona

5 A una solución agitada de 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (50,0 mg, 0,108 mmol) y (S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)(²H)metanol (45,6 mg, 0,216 mmol) en tolueno (0,50 ml) se añadió trifetilfosfina (56,6 mg, 0,216 mmol) y DIAD (0,0420 ml, 0,216 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 min. La mezcla de reacción se purificó entonces directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = DCM/ 10 % de MeOH en DCM, RediSep SiO₂ 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó un producto impuro (142 mg). Se diluyó con DMF y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)(²H)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (27,0 mg, 36 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,88 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,56 (t a, J = 6,9 Hz, 1H), 3,43 (s a, 1H), 3,27 (t a, J = 11,5 Hz, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 0,72 (d a, J = 11,9 Hz, 1H) CL-EM: TR = 1,52 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 657,2. CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

Ejemplo 38

30 **2-{6-Metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona**

**Etapa 1: 2-(3-Bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)isotiazolidina-1,1-diona**

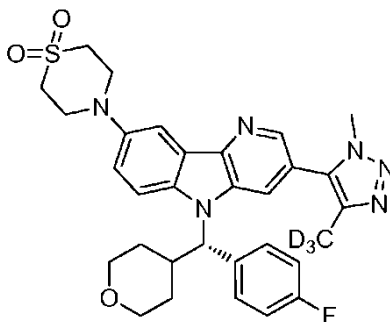
35 A una solución agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (200 mg, 0,583 mmol) e isotiazolidina-1,1-diona (278 mg, 2,30 mmol) en NMP (2,40 ml) se añadió t-BuOK (203 mg, 1,81 mmol). Esta mezcla se calentó a 115 °C durante 11 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y solución ac. de LiCl al 10 % (20 ml). Algo de sólido insoluble se filtró para dar el producto deseado, 2-(3-bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)isotiazolidina-1,1-diona (115 mg, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,04 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,39 (s a, 3H), 2,61 (s a, 2H). HPLC: TR = 2,055 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, controlando a 220 nm); EM (EN): m/z = 444,1; 445,9 (patrón de Br) [M+H]⁺.

Etapla 2: 2-{6-Metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona

5 A una solución agitada de 2-(3-bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il)isotiazolidina-1,1-diona (112 mg, 0,252 mmol) y 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1-H-1,2,3-triazol (177 mg, 0,454 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió Et₃N (0,0770 ml, 0,555 mmol), y la mezcla se purgó entonces con nitrógeno. Mientras se purgaba, se añadieron yoduro de cobre (I) (7,2 mg, 0,0380 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (35,0 mg, 0,0300 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 min y después se calentó a 95 °C durante 4,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con solución ac. de LiCl al 10 % y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = DCM/10 % de MeOH en DCM, RediSep SiO₂ 24 g, detectando a 254 nm y controlando a 220 nm). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (82,5 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (t a, J = 7,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 2H). HPLC: TR = 1,763 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, controlando a 220 nm); EM (EN): m/z = 464,1 [M+H]⁺.

Etapla 3: 2-{6-Metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona

25 A una solución agitada de 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (32,5 mg, 0,0700 mmol) y (S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metanol (27,1 mg, 0,140 mmol) en tolueno (0,50 ml) se añadió trifenilfosfina (36,8 mg, 0,140 mmol) y DIAD (0,0270 ml, 0,140 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó entonces directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Teledyne Isco CombiFlash 0 % a 100 % de disolvente A/B = DCM/ 10 % de MeOH en DCM, RediSep SiO₂ 12 g, detectando a 254 nm y controlando a 220 nm). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó un producto impuro (102 mg). Se diluyó con DMF y se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 15 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona (22,5 mg, 48 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d a, J = 7,0 Hz, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,87 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,19 (t a, J = 11,6 Hz, 1H), 2,62 (quint., J = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,94 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,58 (m, 2H), 0,43 (d a, J = 11,9 Hz, 1H). CL-EM: TR = 1,51 min; (EN): m/z (M+H)⁺ = 639,3. CL-EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

Ejemplo 39**4-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona**

50

Etapla 1: 5-Bromo-3-nitro-2-fenilpiridina

55 En un matraz de 500 ml se añadió ácido fenilborónico (4 g, 32,8 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (9,25 g, 32,8 mmol) y 250 ml de THF. A esto se le añadió fosfato de tripotasio (49,2 ml, 98 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-

CH₂Cl₂ (1,875 g, 2,30 mmol). Se burbujeó en nitrógeno a través de la mezcla mientras se añadían reactivos. El matraz se equipó con un condensador y se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se obtuvo una emulsión. Se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 12,5 g de un aceite de color negro. El material en bruto se purificó en una columna Isco de 120 g, eluyendo con 0 - 25 % de EtOAc/hexanos sobre 17 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para proporcionar 6,24 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 3H).

10 Etapa 2: 3-Bromo-5H-pirido[3,2-b]indol

5-Bromo-3-nitro-2-fenilpiridina (6,24 g, 22,4 mmol) se disolvió en 20 ml de diclorobenceno. A esto se le añadió DPPE (11,58 g, 29,1 mmol) y se calentó a 160 °C durante 2 h. La reacción se concentró y se purificó en tres lotes en una columna Isco de 120 g. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar 3,28 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,06 (m, 2H), 7,63 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 7,9, 6,8, 1,1 Hz, 1H).

Etapa 3: (S)-3-Bromo-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

20 3-Bromo-5H-pirido[3,2-b]indol (1,4 g, 5,67 mmol) se disolvió en 40 ml de DCM. A esto se le añadió (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1,6 g, 7,61 mmol) y trifetilfosfina (2,081 g, 7,93 mmol). Se enfrió en un baño de hielo, entonces se añadió DIAD (2,20 ml, 11,3 mmol) gota a gota y se agitó durante 15 min. El baño se retiró y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se purificó en una columna Isco de 80 g, eluyendo con 0 - 30 % de EtOAc/hexanos sobre 15 volúmenes de columna. Se agruparon y se concentraron las fracciones para proporcionar 0,71 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 5,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 3,15 - 2,91 (m, 1H), 1,95 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

Etapa 4: (S)-5-{5-[(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

35 (S)-3-Bromo-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,73 g, 1,66 mmol) se disolvió en DMF (20 ml). Se burbujeó en argón mientras se sonicaba durante 1 min, entonces se continuó burbujeando en argón y sonicando mientras se añadía 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (0,711 g, 1,83 mmol), yoduro de cobre (I) (0,063 g, 0,332 mmol), trietilamina (0,278 ml, 1,99 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,192 g, 0,166 mmol). El matraz se selló y se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se filtró a través de celite. El agua se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna Isco de 80 g, eluyendo con DCM a 20 % de MeOH/DCM sobre 20 volúmenes de columna. Se agruparon las fracciones que contenían el compuesto del título y se concentraron para proporcionar 0,58 g. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,67 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 1H), 3,25 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 0,99 (d, J = 13,6 Hz, 1H).
45 Método de CL/EM 6, Tr = 1,64 min, M+H = 459.

Etapa 5: (S)-5-{8-Bromo-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

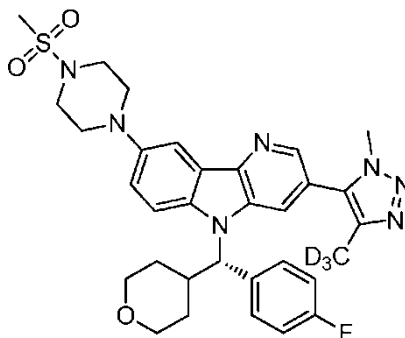
50 (S)-5-{5-[(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,58 g, 1,27 mmol) se disolvió en acetonitrilo (18,1 ml). Se enfrió en un baño de hielo y se añadió NBS (0,248 g, 1,39 mmol). El baño se retiró y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con DCM a 15 % de MeOH/DCM sobre 600 ml. Se combinaron las fracciones que contenían el pico principal para proporcionar 605 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,65 - 7,50 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,25 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,35 - 1,17 (m, 2H). CL/EM usando el método 5, Tr = 1,02 min, M+H = 537.

60 Etapa 6: 4-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona

65 En un vial de centelleo de pared gruesa de 20 ml equipado con una barra de agitación, (S)-5-{8-bromo-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,018 g, 0,033 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano. Se burbujeó en nitrógeno mientras se añadía 1,1-dióxido de tiomorfolina (9,1 mg, 0,067 mmol), carbonato de cesio (0,044 g, 0,134 mmol), entonces catalizador X-Phos de 2ª generación (n.º de CAS

1310584-14-5, 5,3 mg, 6,70 μ mol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 14 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 50 - 90 % de B durante 20 min, después una
 5 parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 1,7 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura:
 10 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,53 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada
 15 de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,32, M+H = 592. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,43 (s a, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (s a, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 3H), 3,83 - 3,66 (m, 6H), 3,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,23 (s a, 4H), 1,63 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H)

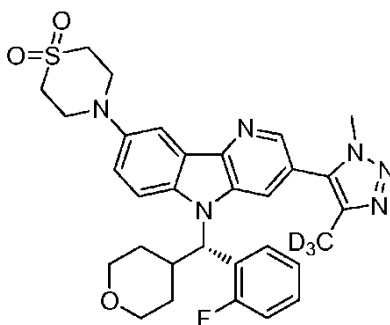
20 **Ejemplo 40 1-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-4-metanosulfonilpiperazina**



En un vial de microondas con forma de V equipado con una barra de agitación, se añadió (S)-5-{8-bromo-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,018 g, 0,033 mmol), 1-(metilsulfonil)piperazina (0,011 g, 0,067 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (4,7 mg, 10,0 μ mol) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]-paladio (II) (7,3 mg, 10,0 μ mol) y *tert*-butóxido sódico (0,013 g, 0,134 mmol). Se añadieron 2 ml de THF y el vial se lavó abundantemente con argón mientras se sonicaba durante 1 min. Se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 25 - 65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,5 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,66 min, M=H = 621. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm Tr = 2,66 min, M=H = 621. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 9H), 3,37 (s a, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 5H), 1,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 1H), 1,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

Ejemplo 41

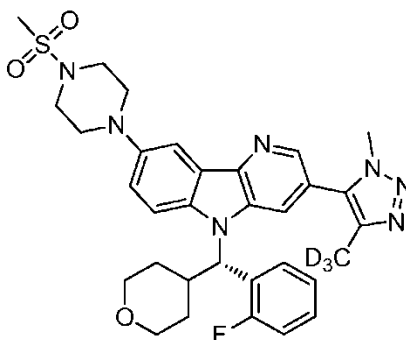
50 **4-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-1 λ^6 -tiomorfolina-1,1-diona**



De una forma similar a la preparación de 4-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona, el compuesto del título se preparó partiendo de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol y (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 45 - 85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20,5 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,46 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,32 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 4H), 7,23 (s, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 4H), 5,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,01 (s a, 3H), 3,88 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,77 (s a, 4H), 3,71 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,53 - 3,30 (m, 2H), 1,71 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 1H), 1,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 11,4 Hz, 1H).

Ejemplo 42

25 **1-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina**



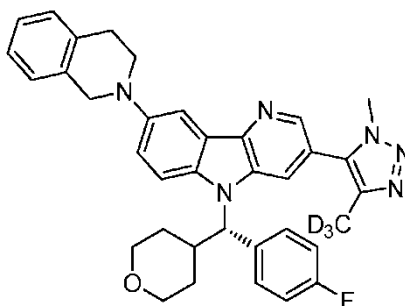
30 De una forma similar a la preparación de 1-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina, el compuesto del título se preparó partiendo de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol y (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 35 - 75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,5 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,56 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min;

Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,41 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 2H), 8,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,43 - 7,23 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 5,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,01 (s a, 3H), 3,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 7H), 3,06 (s a, 1H), 2,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H)

5

Ejemplo 43**2-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

10



A un vial de microondas de 5,0 ml que contenía una barra de agitación se añadió (S)-5-{8-bromo-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,018 g 0,033 mmol), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (8,9 mg, 0,067 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,013 g, 0,134 mmol), precatalizador de RuPhos de 2^a generación (n.º de CAS 1375325-68-0, 7,8 mg, 10,1 μmol) y RuPhos (3,1 mg, 6,70 μmol). Al vial se añadieron 2,0 ml de THF anhidro. El vial se purgó con nitrógeno y entonces se selló. La muestra se purgó con nitrógeno otra vez y entonces se irradió en el microondas Biotage a 120 °C durante 1 h. La muestra se filtró a través de un filtro Whatman de 0,45 μm y se lavó con metanol. La muestra se secó y entonces se disolvió en DMF y metanol para dar un volumen final de 1,7 ml y se sonicó hasta que todo se hubo disuelto. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 30 - 100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 45 - 85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,5 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 92 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 3,11 min, M+H = 590. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,03 (a, s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,3, 1H), 7,15 (m, 5H), 5,75 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,36 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,27 (m, 2H)

15

20

25

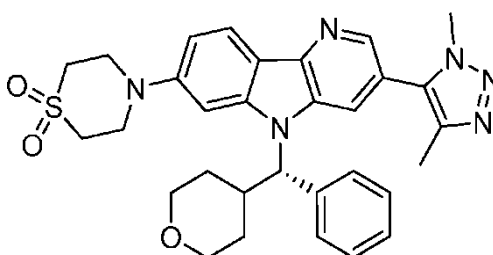
30

35

40

Ejemplo 44**4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]-indol-7-il]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona**

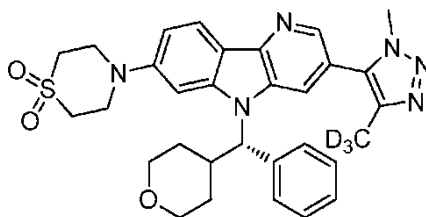
45



A un vial de centelleo de pared gruesa de 20 ml equipado con una barra de agitación se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0,025 g, 0,053 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,014 g, 0,106 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,012 g, 0,016 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (7,4 mg, 0,016 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,020 g, 0,212 mmol). A esto se le añadieron 2 ml de THF y se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,0 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,45 min, M+H = 571. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: etanol:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,27 min, M+H = 571. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,02 (s a, 4H), 3,97 (s a, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 4H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 1,72 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 12,8 Hz, 1H).

Ejemplo 45

4-{3-[4-(²H₃)Metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona



Etapa 1: 5-{7-Cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

3-Bromo-7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol (0,5 g, 1,78 mmol) se disolvió en DMF (4,44 ml). Se burbujeó en argón mientras se sonicaba durante 1 min, entonces se continuó burbujeando en argón y sonicando mientras se añadía 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (1,382 g, 3,55 mmol), yoduro de cobre (I) (0,051 g, 0,266 mmol), trietilamina (0,272 ml, 1,95 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,123 g, 0,107 mmol). El matraz se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 45 min. Se diluyó con EtOAc y agua. Se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con 2 % de MeOH/CH₂Cl₂ a 10 % de MeOH/CH₂Cl₂ sobre 600 ml. Se concentraron las fracciones 9 - 13, se diluyeron con metanol, se adsorbieron sobre gel de sílice y se concentraron. El residuo se purificó en una columna Isco de 40 g, eluyendo con 80 % de THF/hexano sobre 600 ml. Las fracciones semejantes se combinaron y se concentraron para proporcionar 0,54 g del compuesto del título. CL/EM usando el método 5; Tr = 0,76 min, M+H = 301. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etapa 2: 5-{7-Cloro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,11 g, 0,366 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM. A esto se le añadió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,141 g, 0,731 mmol) y trifenilfosfina (0,192 g, 0,731 mmol) y trietilamina (0,102 ml, 0,731 mmol). Se enfrió en un baño de hielo, entonces se añadió DIAD (0,142 ml, 0,731 mmol) gota a gota. El matraz se selló y se agitó durante 15 min. El baño se retiró y se agitó durante una noche. Se purificó en una columna Isco de 24 g, eluyendo con 5 % de EtOAc/hexano a 25 % de EtOAc/hexano sobre 800 ml. Se conmutaron los estantes de recogida, entonces se eluyeron con 20 % de THF/hexano a 80 % de THF/hexano sobre 400 ml. Las fracciones semejantes se combinaron para proporcionar 180 mg de un aceite vítreo transparente. CL/EM y RMN ¹H fueron consistentes con el compuesto del título y óxido de trifenilfosfina en una

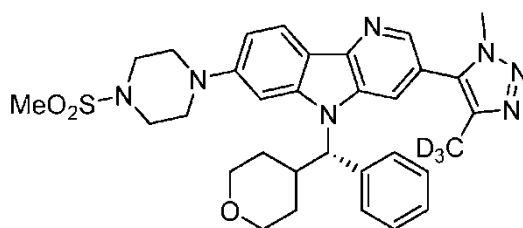
relación 1:1. El material se usó directamente en las reacciones posteriores. CL/EM usando el método 5; Tr = 0,87 min, M+H = 279, Tr = 0,99 min, M+H = 475. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,66 - 7,52 (m, 18H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 5,86 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 1,02 - 0,89 (m, 1H).

Etapas 3: 4-{3-[4-(²H₃)Metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona

10 A un vial de centelleo de pared gruesa de 20 ml equipado con una barra de agitación se añadió 5-{7-cloro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,050 g, 0,053 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,014 g, 0,105 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,012 g, 0,016 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (7,4 mg, 0,016 mmol), entonces *terc*-butóxido sódico (0,020 g, 0,211 mmol). Se añadieron 2 ml de THF al vial y se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 45 - 85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20,8 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,50 min, M+H = 574. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: MeOH:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,70 min, M+H = 574. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,02 (s a, 4H), 3,98 (s a, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 3,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,51 (s a, 8H), 1,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

Ejemplo 46

1-Metanosulfonyl-4-{3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]piperazina

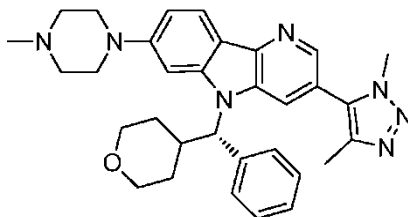


40 A un vial de centelleo de pared gruesa de 20 ml equipado con una barra de agitación se añadió 5-{7-cloro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,050 g, 0,053 mmol), 1-(metilsulfonyl)piperazina (0,019 g, 0,116 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,013 g, 0,017 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (8,1 mg, 0,017 mmol), entonces *terc*-butóxido sódico (0,022 g, 0,232 mmol). Se añadieron 2 ml de THF y se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 2 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 1,2 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 100 %. RMN ¹H indicó una mezcla de base libre y sales de TFA. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,64 min, M+H = 603. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min,

después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,47 min, M+H = 603. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s a, 1H), 8,45 (s a, 2H), 8,32 (s a, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,49 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 5H), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,43 (s a, 1H), 5,83 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,99 (s a, 6H), 3,91 (s, 8H), 3,75 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 3,50 (d, J = 8,1 Hz, 12H), 3,26 (s a, 4H), 2,31 (s a, 1H), 2,26 (s a, 1H), 1,72 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,22 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,10 - 0,94 (m, 3H), 0,83 (s a, 1H), 0,73 (d, J = 13,2 Hz, 2H).

Ejemplo 47

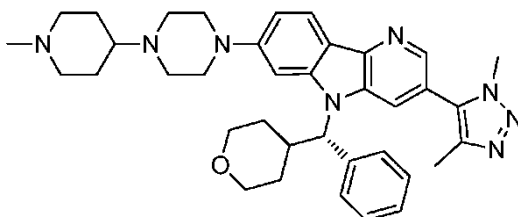
1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-metilpiperazina



En un vial de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (20 mg, 0,042 mmol), 1-metilpiperazina (6,4 mg, 0,064 mmol) y THF (2 ml). Se añadieron precatalizador de RuPhos (n.º de CAS 1375325-68-0, 1,9 mg, 2,54 µmol), RuPhos (n.º de CAS 787618-22-8, 1,2 mg, 2,54 µmol) y *t*-butóxido sódico (12,2 mg, 0,127 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 55 - 95 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 0,8 mg (3 %) del compuesto del título con una pureza promedio por análisis de CL/EM del 92 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 1,45 min.; CL/EM (M+H) = 536,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 1,16 min.; CL/EM (M+H) = 536,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,97 (s a, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,26 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,54 (s a, 4H), 2,28 (s, 7H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,59 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,08 - 0,87 (m, 1H). CL/EM (M+H) = 536,2; Condiciones de HPLC: Tr = 0,67 min.: Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2 - 98 % de B durante 1,5 min; Flujo: 0,8 ml/min).

Ejemplo 48

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

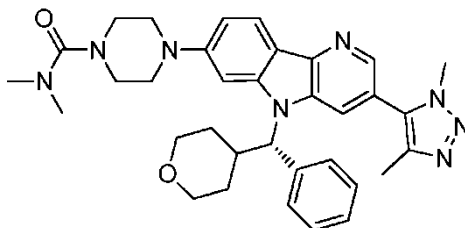


En un vial de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (20 mg, 0,042 mmol), 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (11,7 mg, 0,064 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron precatalizador de RuPhos (n.º de CAS 1375325-68-0, 1,85 mg, 2,54 µmol), Pd(OAc)₂ (0,6 mg, 2,54 µmol), RuPhos (n.º de CAS 787618-22-8, 1,2 mg,

2,54 μmol) y *t*-butóxido sódico (12,2 mg, 0,127 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH_4OAc 10 mM; Gradiente: 20 - 100 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 18,2 mg (69 %) del compuesto del título con una pureza promedio por análisis de CL/EM de > 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH_4OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. $T_r = 1,40$ min.; CL/EM (M+H) = 619,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. $T_r = 1,04$ min.; CL/EM (M+H) = 619,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s a, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,57 (s a, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,98 (s a, 3H), 3,90 (s a, 2H), 3,73 (s a, 1H), 3,26 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,84 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 4H), 2,28 (s a, 3H), 2,22 (s a, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,80 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,48 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,31 (s a, 2H), 1,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H). CL/EM (M+H) = 619,3; Condiciones de HPLC: $T_r = 2,59$ min.: Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, controlando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

25 Ejemplo 49

4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pyNdo[3,2-b]indol-7-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

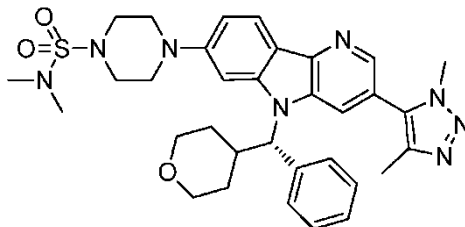


En un vial de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (30 mg, 0,064 mmol), *N,N*-dimetilpiperazina-1-carboxamida (15,0 mg, 0,095 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron precatalizador de RuPhos (n.º de CAS 1375325-68-0, 2,8 mg, 3,81 μmol) o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,9 mg, 3,81 μmol), RuPhos (n.º de CAS 787618-22-8, 1,8 mg, 3,81 μmol) y *t*-butóxido sódico (18,3 mg, 0,191 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH_4OAc 10 mM; Gradiente: 30 - 70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 17,8 mg (47 %) del compuesto del título con una pureza promedio por análisis de CL/EM de > 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH_4OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. $T_r = 2,16$ min.; CL/EM (M+H) = 593,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. $T_r = 1,46$ min.; CL/EM (M+H) = 593,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,97 (s a, 3H), 3,89 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,35 (s a, 8H), 3,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,27 (s a, 3H), 1,71 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,33 (s a, 1H), 1,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H). CL/EM (M+H) = 593,2; Condiciones de HPLC: $T_r = 3,39$ min.: Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, controlando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

Ejemplo 50

4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida

5

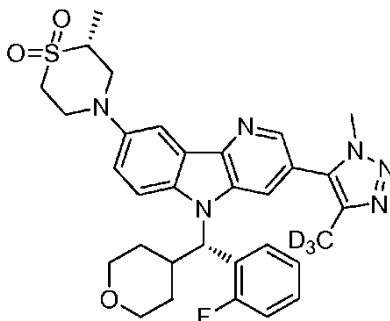


En un vial de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (30 mg, 0,064 mmol), N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida (18,4 mg, 0,095 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron precatalizador de RuPhos (n.º de CAS 1375325-68-0, 2,8 mg, 3,81 µmol), Pd(OAc)₂ (0,9 mg, 3,81 µmol), RuPhos (n.º de CAS 787618-22-8, 1,8 mg, 3,81 µmol) y *t*-butóxido sódico (18,3 mg, 0,191 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 30 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 9,1 mg (22 %) del compuesto del título con una pureza promedio por análisis de CL/EM del 96 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T_r = 1,79 min.; CL/EM (M+H) = 629,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T_r = 1,60 min.; CL/EM (M+H) = 629,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,98 (s a, 3H), 3,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 9,2 Hz, 4H), 3,26 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,85 (s, 7H), 2,28 (s, 3H), 1,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H). CL/EM (M+H) = 629,2; Condiciones de HPLC: T_r = 3,39 min.; Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10 - 90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, controlando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

35 Ejemplo 51

(2R)-4-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona

40

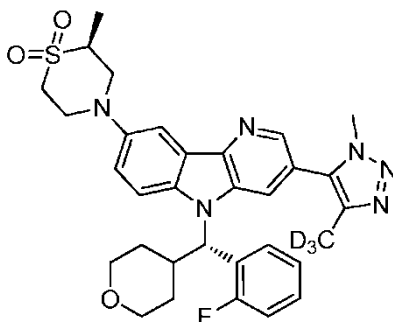


De una forma similar a la preparación de 4-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona, el compuesto del título se preparó partiendo de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol y (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. Para la etapa final, se emplearon las siguientes condiciones: A un vial de microondas con forma de V equipado con una barra de agitación se añadió 5-{8-bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido-[3,2-b]indol-3-il)-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (24 mg, 0,045 mmol), 1,1-dióxido de (R)-2-metiltiomorfolina, HCl (18 mg, 0,097 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (9,8 mg, 0,013 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dii-propoxi-1,1'-bifenilo

(6,2 mg, 0,013 mmol) y *tert*-butóxido sódico (25,7 mg, 0,268 mmol). Se añadieron 2 ml de THF al vial y se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 25 - 65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 2,02 min, M+H = 606. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,61 min, M+H = 606. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 2H), 8,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 7,05 (s, 2H), 5,97 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,01 (s a, 4H), 3,95 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,28 (s a, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 1,71 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 0,81 (d, J = 14,3 Hz, 1H).

Ejemplo 52

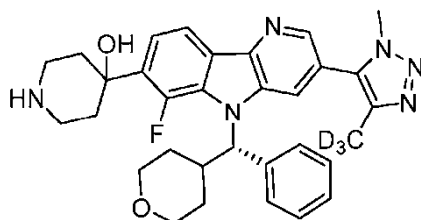
(2S)-4-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona



De una forma similar a la preparación de 4-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona, el compuesto del título se preparó partiendo de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol y (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. Para la etapa final, se emplearon las siguientes condiciones: A un vial de microondas con forma de V equipado con una barra de agitación se añadió 5-{8-bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido-[3,2-b]indol-3-il)-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (24 mg, 0,045 mmol), 1,1-dióxido de (S)-2-metiltiomorfolina, HCl (18 mg, 0,097 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (9,8 mg, 0,013 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dii-propoxi-1,1'-bifenilo (6,3 mg, 0,013 mmol), *tert*-butóxido sódico (25,7 mg, 0,268 mmol). Se añadieron 2 ml de THF al vial y se burbujeó en argón durante 1 min mientras se sonicaba. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeOH 5:95: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH 95:5: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 50 - 90 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,6 mg y su pureza estimada mediante análisis de CL-EM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,66, M+H = 606. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: ACN:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: ACN:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, Tr = 1,58, M+H = 606. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 5H), 3,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 3,38 (s a, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 1,71 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (s a, 1H).

Ejemplo 53

5 **4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperidin-4-ol**



10 **Etapa 1: 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Un vial de microondas se cargó con 5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (130 mg, 0,264 mmol) y dioxano (1,8 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando con una corriente de nitrógeno. A esto se le añadió carbonato de cesio (172 mg, 0,527 mmol), Pd₂(dba)₃ (24,2 mg, 0,026 mmol), 4-(tributylestannil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (249 mg, 0,527 mmol) y triciclohexilfosfina (20 % en peso en tolueno, 82 µl, 0,053 mmol). El vial se desgasificó usando nitrógeno y se selló. El vial se puso en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a esta temperatura. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, entonces salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % → 40 % de DCM/acetona) para dar 100 mg (59 %) que estaba contaminado con cantidades significativas de material de partida y material desclorado. El material se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) = 640,4; T_R de CL/EM = 2,13 min (Columna: Phenomenex Luna C18 30 x 2,0 mm 3 µ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 2 min; Flujo: 1 ml/min).

25 **Etapa 2: 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Un MFR se cargó con 4-{6-fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (impuro) (100 mg, 0,156 mmol). A esto se le añadió DCM (0,3 ml) y 2-propanol (2 ml). La solución resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de oxígeno. La reacción se puso en un baño a 0 °C y la agitación se continuó bajo la corriente de oxígeno durante 5 min. A esto se le añadió tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso (III) (9,5 mg, 0,016 mmol) seguido de fenilsilano (0,039 ml, 0,313 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 2 ml de tiosulfato sódico saturado. La reacción se purgó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se suspendió en EtOAc/agua y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 100 mg (97 %) que se usó sin purificación. CL/EM (M+H) = 658,4; T_R de CL/EM = 3,10 min (Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,0 mm 3 µ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 4 min; Flujo: 0,8 ml/min).

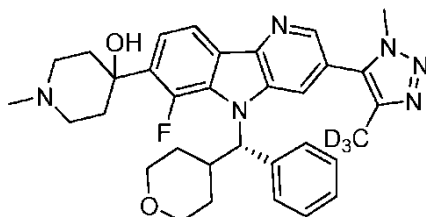
40 **Etapa 3: 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperidin-4-ol**

45 4-{6-fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (impuro, 100 mg, 0,152 mmol) se disolvió en una solución de TFA (0,55 ml) en dicloroetano (5 ml). La reacción se agitó durante 45 min y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCE y se concentró otra vez. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna Axa, 30 x 100 mm, S10; Fase móvil A: metanol:agua 10:90 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: metanol:agua 90:10 con TFA al 0,1 %; Gradiente: 10 - 100 % de B durante 15 min, entonces una parada de 3 min a 100 % de B; Flujo: 40 ml/min). Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar 46 mg (36 %) del compuesto del título en forma de la sal de bis-TFA. CL/EM (M+H) = 558,4. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,10 (s, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 6H), 3,69 - 3,56 (m, 4H), 3,48 - 3,40 (m, 4H), 2,75 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,26 - 2,01 (m, 3H), 1,51 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 12,3 Hz, 1H)

Ejemplo 54

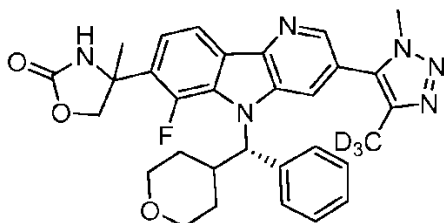
55 **4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1-**

metilpiperidin-4-ol

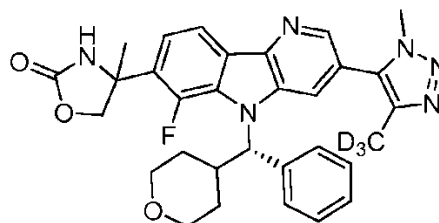


- 5 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperidin-4-ol (sal de bis-TFA, 15 mg, 0,019 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7 µl, 0,04 mmol) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (295 µl, 3,82 mmol). A esto se le añadió formaldehído (10 µl, 0,13 mmol). Después de 1 min, también se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,1 mg, 0,038 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se agitó durante 5 min.
- 10 La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30 - 70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar 9,7 mg (87 %). CL/EM (M+H) = 572,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s a, 2H), 7,42 - 7,20 (m, 3H), 6,00 (s a, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 3H), 3,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 3,18 (s a, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,45 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,77 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (s a, 1H), 1,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H)

20 Ejemplos 55 y 56

4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

25 Diastereómero A, Ejemplo 55



Diastereómero B, Ejemplo 56

Etapa 1: 5-{6-Fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

- 30 Un vial de microondas se cargó con 5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,200 g, 0,406 mmol) y dioxano (2,70 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de ella. A esto se le añadió carbonato de cesio (0,330 g, 1,01 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,037 g, 0,041 mmol), éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (0,191 ml, 1,01 mmol) y triciclohexilfosfina (20 % en peso en tolueno, 0,126 ml, 0,081 mmol). El vial se desgasificó con nitrógeno y se selló. El vial se puso en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche a esa temperatura. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, entonces salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % → 40 % de DCM/acetona) para dar 182 mg (90 %) en forma de un sólido espumado. CL/EM (M+H) = 499,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 6,17 (s a, 1H), 5,47 - 5,38 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 12,6 Hz, 1H).

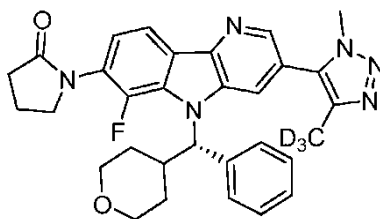
Etapa 2: 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

45 A una suspensión de 5-{6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (180 mg, 0,361 mmol) y cianato de plata (65 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a 0 °C se añadió una solución de yodo (101 mg, 0,397 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) gota a gota, al tiempo que se excluía

la luz en la medida de lo posible. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente en el frasco de Dewar durante una noche. El sólido se retiró por filtración, aclarando con acetato de etilo. El eluyente se lavó con sulfito sódico acuoso (1 %), entonces salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El intermedio en bruto se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con *tert*-butanol (0,069 ml, 0,722 mmol) y tetrafluoroborato de plata (I) (77 mg, 0,40 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se trató con celite. Los sólidos se eliminaron por filtración, aclarando con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, entonces salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. El material se volvió a purificar por SFC quiral (Columna: ChiralPak AS-H, 30 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil MeOH al 25 % en CO₂ a 150 bar, Temp - 35 °C; Flujo: 70 ml/min) para dar Diastereómero A (TR = 5,6 min, 9,0 mg, 4 %) y Diastereómero B (TR = 16,9 min, 8,0 mg, 3 %). Diastereómero A: CL/EM (M+H) = 558,3. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,10 (s a, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,86 (dd, J = 11,6, 2,6 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,19 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,86 (s a, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,12 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). Diastereómero B: CL/EM (M+H) = 558,3. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,61 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 7,45 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,09 (s a, 2H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,8, 2,7 Hz, 3H), 3,94 (s a, 6H), 3,87 (dd, J = 11,7, 2,8 Hz, 3H), 3,63 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 5H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,19 (dt, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 12,9 Hz, 4H), 1,95 - 1,82 (m, 11H), 1,67 - 1,47 (m, 9H), 1,14 (d, J = 13,2 Hz, 7H), 0,98 - 0,71 (m, 11H).

Ejemplo 57

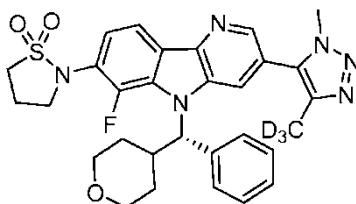
25 **1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}pirrolidin-2-ona**



30 Un vial de microondas se cargó con (5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0,061 mmol), pirrolidin-2-ona (7,8 mg, 0,091 mmol), fosfato de tripotasio (18,1 mg, 0,085 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,8 mg, 3,0 µmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisiopropil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 6,1 µmol) y *tert*-butanol seco (0,5 ml). La reacción se calentó a 84 °C durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar 12,2 mg (36 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 3,92 (m, 6H), 3,76 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,10 (m, 1H); CL-EM (M+H) = 542,3.

Ejemplo 58

45 **2-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona**

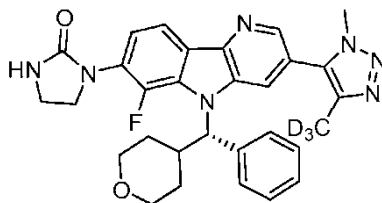


50 Un vial de microondas se cargó con (5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0,061 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (11,1 mg, 0,091 mmol), fosfato de tripotasio (18,1 mg, 0,085 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,8 mg, 3,0 µmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisiopropil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 6,1 µmol) y *tert*-butanol seco (0,5 ml). La reacción se calentó a 84 °C durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC

preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15 - 55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar 2,1 mg (6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 3,9 (m, 5H), 3,77 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,1 (m, 1H); CL-EM (M+H) = 578,35.

Ejemplo 59

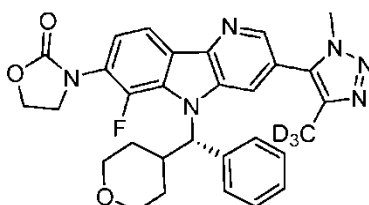
10 1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}imidazolidin-2-ona



15 Un vial de microondas se cargó con (5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0,061 mmol), imidazolidin-2-ona (7,9 mg, 0,091 mmol), fosfato de tripotasio (18,1 mg, 0,085 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,8 mg, 3,0 µmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 6,1 µmol) y *tert*-butanol seco (0,5 ml). La reacción se calentó a 84 °C durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa
20 (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25 - 65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar 7,2 mg (21 %). CL-EM (M+H) = 543,47, T_R = 1,36 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 µ; Fase móvil A: agua:acetonitrilo 90:10 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua:acetonitrilo 10:90 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 2 min, parar 1 min; Caudal: 1 ml/min).

Ejemplo 60

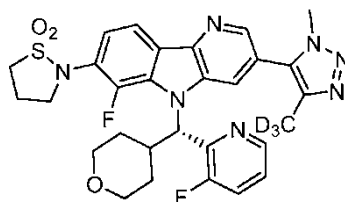
30 3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,3-oxazolidin-2-ona



35 Un vial de microondas se cargó con (5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0,061 mmol), oxazolidin-2-ona (8,0 mg, 0,091 mmol), fosfato de tripotasio (18,1 mg, 0,085 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,8 mg, 3,0 µmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 6,01 µmol) y *tert*-butanol seco (0,5 ml). La reacción se calentó a 84 °C durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa
40 (Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar 13 mg (39 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,6 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,09 (m, 1H); CL-EM (M+H) = 544,3

Ejemplo 61

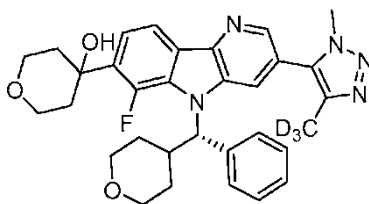
50 2-{6-Fluoro-5-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona



Un vial de microondas se cargó con 2-[(S)-{7-cloro-6-fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina (46 mg, 0,090 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (16,3 mg, 0,135 mmol),
 5 fosfato de tripotasio (26,7 mg, 0,126 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,1 mg, 4,5 μmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-
 2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (4,3 mg, 9,0 μmol) y *terc*-butanol seco (0,85 ml). La reacción se calentó a 84 °C
 durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó
 10 por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua
 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético;
 Gradiente: 22 - 62 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar
 12,3 mg (22 %). CL-EM (M+H) = 597,3, T_R = 1,30 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ; Fase móvil A:
 agua:acetonitrilo 90:10 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua:acetonitrilo 10:90 con TFA al 0,1 %; Temperatura:
 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 2 min, parar 1 min; Caudal: 1 ml/min).

15 Ejemplo 62

4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxan-4-ol



20

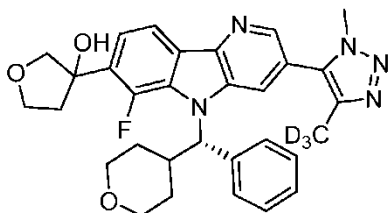
Etapa 1: 5-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Un vial de microondas se cargó con (5-[7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30,0 mg, 0,061 mmol) y dioxano (609 μl) y se desgasificó con una corriente de
 25 nitrógeno. A esto se le añadió carbonato de cesio (39,7 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,6 mg, 6,1 μmol), 2-(3,6-
 dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (32,0 mg, 0,152 mmol) y triciclohexilfosfina (20 % en
 30 peso en tolueno, 19 μl, 0,012 mmol). El vial se cerró herméticamente y se desgasificó con nitrógeno. El vial se puso
 en un baño de aceite precalentado a 130 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 5 h. La reacción se concentró,
 se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La
 cromatografía ultrarrápida (100 % de acetato de etilo) dio 21 mg (64 %). CL-EM (M+H) = 541,4, T_R = 1,65 min
 (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ; Fase móvil A: agua:acetonitrilo 90:10 con TFA al 0,1 %; Fase móvil
 35 B: agua:acetonitrilo 10:90 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 2 min, parar 1
 min; Caudal: 1 ml/min).

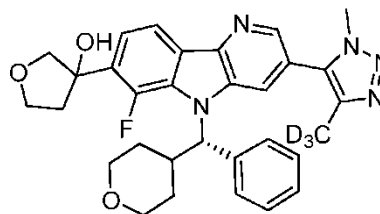
Etapa 2: 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxan-4-ol

Un matraz se cargó con 5-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-
 4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (21 mg, 0,039 mmol), DCM (0,15 ml) y 2-propanol (1 ml). La solución resultante
 se agitó vigorosamente bajo una corriente de oxígeno. La reacción se puso en un baño a 0 °C y la agitación se
 continuó bajo la corriente de oxígeno durante 5 min. A esto se le añadió tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-
 45 heptanodionato)manganeso (III) (2,3 mg, 3,9 μmol) seguido de fenilsilano (10 μl, 0,078 mmol). Después de 30 min a
 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de tiosulfato sódico saturado y se concentró bajo una
 corriente de nitrógeno. La reacción se suspendió en EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con
 salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x
 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B:
 50 acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20 - 60 % de B durante 15 min, después una
 parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) dio 9,5 mg (43 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (m, 1H), 8,05
 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,90 (m, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,76 (m,
 1H), 3,50 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,08 (m, 1H); CL-EM (M+H)
 = 559,54

Ejemplos 63 y 64

3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxolan-3-ol

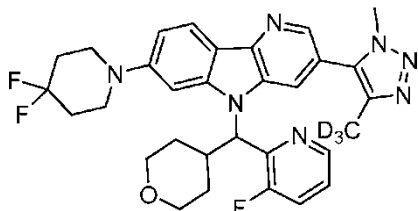
Diastereómero 1, Ejemplo 63



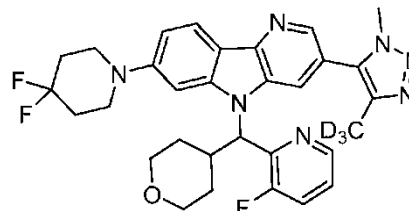
Diastereómero 2, Ejemplo 64

El compuesto del título se preparó mediante el método usado para preparar 4-{6-fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxan-4-ol, usando 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (29,8 mg, 0,152 mmol). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 u, Isocrático, 18 % de B durante 40 min, Disolvente A: 100 % de Heptano, Disolvente B: 100 % de Etanol, Caudal: 15 ml/min, UV254) para dar 4,1 mg del primer diastereómero de elución (15 % de rendimiento) y 2 mg del segundo diastereómero de elución (7 % de rendimiento). CL-EM (M+H) = 545,4, T_R = 1,33 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 u; Fase móvil A: agua:acetonitrilo 90:10 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua:acetonitrilo 10:90 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 2 min, parar 1 min; Caudal: 1 ml/min).

Ejemplos 65 y 66

2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina

Enantiómero A, Ejemplo 65



Enantiómero B, Ejemplo 66

Etapa 1: 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina

A una solución agitada de 5-{7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (100 mg, 0,332 mmol) en 2 ml de THF se añadió (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (140 mg, 0,665 mmol), trifenilfosfina (174 mg, 0,665 mmol) y trietilamina (93 µl, 0,67 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se trató con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (153 mg, 0,665 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, el baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante 3 d. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage de 24 g, eluyendo con 0 % de EtOAc/hexanos a 100 % de EtOAc sobre 400 ml, entonces se eluyó con 0→20 % de metanol/EtOAc sobre 400 ml para proporcionar 125 mg. CL-EM (M+H) = 494. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 - 8,56 (m, 2H), 8,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,43 (dt, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,41 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,57 (cd, J = 12,1, 4,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,30 (m, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 2H).

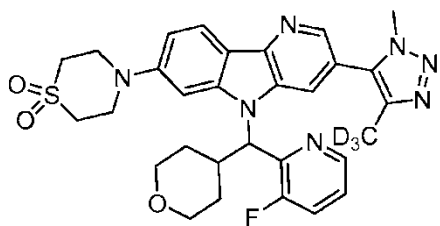
Etapa 2: 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina

Un vial de microondas se cargó con 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina (37 mg, 0,075 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (23,6 mg, 0,150 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (16,4 mg, 0,022 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (10,5 mg, 0,022 mmol), *tert*-butóxido sódico (43,2 mg, 0,449 mmol) y THF (2 ml). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 1 min con sonicación. El vial se cerró

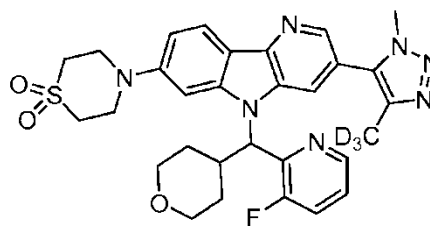
herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 75 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiracel OD, 21 x 250 mm, 10 u, eluyendo con 11 % de etanol/89 % de heptano; caudal = 15 ml/min.; Detección: UV a 254 nM. El enantiómero A se eluyó entre 54,03 y 56,72 min para dar 6,4 mg. El enantiómero B se eluyó entre 62,39 min y 67,73 min para dar 6,5 mg. Enantiómero A: TR de HPLC = 1,659 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,39 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,09 (s a, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,34 (s a, 1H), 0,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H). Enantiómero B: TR de HPLC = 1,659 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,39 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,09 (s a, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,34 (s a, 1H), 0,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H).

Ejemplos 67 y 68

4-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona



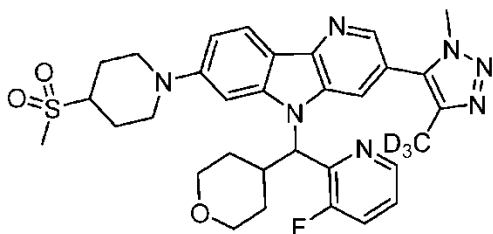
Enantiómero A, Ejemplo 67



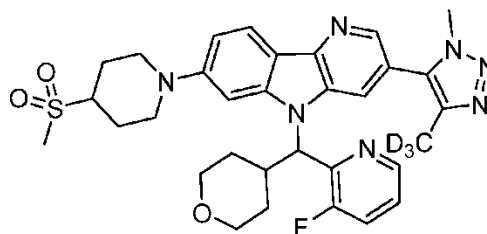
Enantiómero B, Ejemplo 68

Un vial de microondas se cargó con 2-({7-cloro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina (37 mg, 0,075 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (20 mg, 0,150 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (16,4 mg, 0,022 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (10,5 mg, 0,022 mmol), *tert*-butóxido sódico (43,2 mg, 0,449 mmol) y THF (2 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 1 min con sonicación. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 75 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min). Los enantiómeros se separaron en una columna Chiracel OD, 21 x 250 mm, 10 u, eluyendo con 18 % de etanol/82 % 0,1 % de dietilamina/heptano; caudal = 15 ml/min.; Detección: UV a 254 nM. El enantiómero A se eluyó entre 77,99 y 87,50 min para dar 6,3 mg. El enantiómero B se eluyó entre 88,87 y 104,50 min para dar 5,1 mg. Enantiómero A: TR de HPLC = 1,33 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,03 (s a, 5H), 3,86 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 6H), 3,22 (s a, 3H), 2,93 - 2,86 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 1,62 (s a, 2H), 1,37 (s a, 1H), 0,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H). Enantiómero B: TR de HPLC = 1,659 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,03 (s a, 5H), 3,86 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 6H), 3,22 (s a, 3H), 2,93 - 2,86 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 1,62 (s a, 2H), 1,37 (s a, 1H), 0,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

Ejemplos 69 y 70

3-Fluoro-2-[[7-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]piridina

Enantiómero A, Ejemplo 69

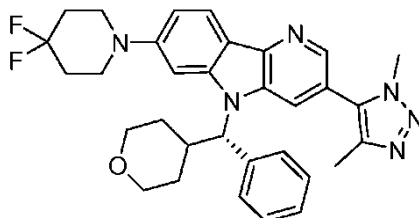


Enantiómero B, Ejemplo 70

Un vial de microondas se cargó con 2-((7-cloro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil)-3-fluoropiridina (37 mg, 0,075 mmol), clorhidrato de 4-metilsulfonil piperidina (30 mg, 0,15 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (16,4 mg, 0,022 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (10,5 mg, 0,022 mmol), *tert*-butóxido sódico (43,2 mg, 0,449 mmol) y THF (2 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 1 min con sonicación. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por medio de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 75 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min). Los enantiómeros se separaron en una columna Chiracel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm, eluyendo con 30 % de MeOH en CO₂, 150 bar; caudal = 70 ml/min.; Temperatura = 35 °C Detección: UV a 254 nm. El enantiómero A se eluyó a 8,13 min para dar 3,4 mg. El enantiómero B se eluyó a 16,52 min para dar 3,5 mg. Enantiómero A: TR de HPLC = 1,296 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,03 (s a, 5H), 3,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,21 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,09 - 2,92 (m, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,16 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,89 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,70 (s a, 2H), 1,62 (s a, 2H), 1,35 (s a, 1H), 0,74 (d, J = 11,7 Hz, 1H). Enantiómero B: TR de HPLC = 1,296 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 - 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,03 (s a, 5H), 3,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,21 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,09 - 2,92 (m, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,16 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,89 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,70 (s a, 2H), 1,62 (s a, 2H), 1,35 (s a, 1H), 0,74 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

Ejemplo 71

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4,4-difluoropiperidina

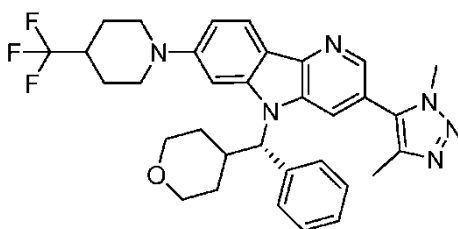


Un vial de presión se cargó con (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (30 mg, 0,064 mmol), 4,4-difluoropiperidina (11,6 mg, 0,095 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (2,8 mg, 3,81 µmol), RuPhos (1,8 mg, 3,81 µmol) y *t*-butóxido sódico (18,3 mg, 0,191 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40 - 80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 19,5 mg (55 %). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,98 (s a, 3H), 3,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 4H), 3,26 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s a, 4H), 1,71 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H). CL/EM (M+H) = 557,32.

10 Ejemplo 72

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(trifluorometil)piperidina

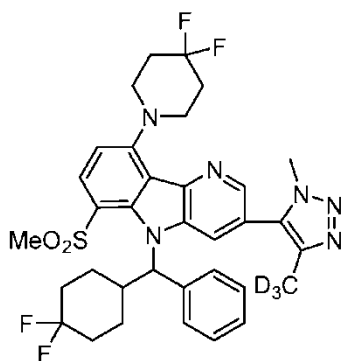


15

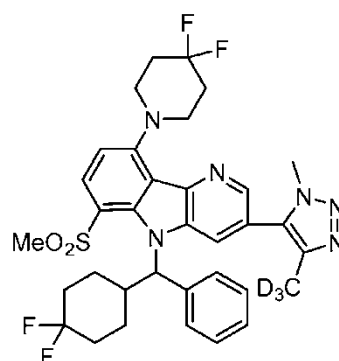
Un vial de presión se cargó con (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (25 mg, 0,053 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (12,2 mg, 0,079 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (2,3 mg, 3,18 μmol), RuPhos (1,5 mg, 3,18 μmol) y *t*-butóxido sódico (15,3 mg, 0,159 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40 - 80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 20,7 mg (64 %) RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (s a, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,10 (s a, 2H), 3,98 (s a, 3H), 3,90 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,60 (s a, 1H), 2,28 (s a, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,71 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 13,6 Hz, 1H). CL/EM (M+H) = 589,32.

Ejemplos 73 y 74

35 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-4,4-difluoropiperidina



Enantiómero A, Ejemplo 73



Enantiómero B, Ejemplo 74

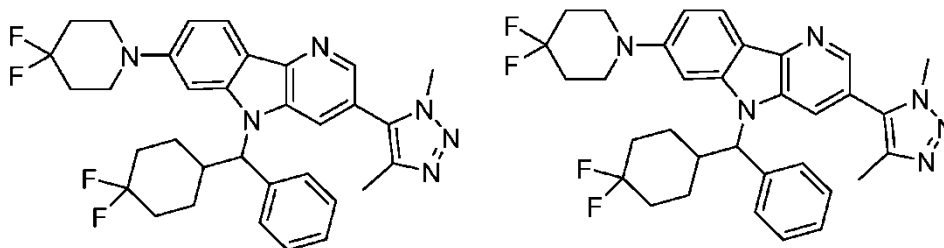
40 Un vial de presión se cargó con 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-6-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (40 mg, 0,070 mmol) y NMP (2 ml). Se añadieron clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (22,1 mg, 0,140 mmol) y trietilamina (0,020 ml, 0,140 mmol) y el vial se tapó. El vial se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 100 °C durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración. El producto en

bruto se purificó de acuerdo con el siguiente método: columna preparativa Chiralcel OD, 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil: 20 % de etanol/heptano durante 60 min, Caudal: 15,0 ml/min; UV controlada a 254 nm; Enantiómero A: T_R = 33,8 min; Enantiómero B: T_R = 43,2 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron por medio de evaporación para dar 7,9 mg (17 %) de enantiómero A y 6,7 mg (14 %) de enantiómero B.

- 5 Enantiómero A: CL/EM (M+H) = 672,1. Enantiómero B: CL/EM (M+H) = 672,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,39 - 3,26 (m, 2H), 2,36 (s a, 4H), 2,18 - 1,98 (m, 3H), 1,84 (s a, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 3H), 0,75 (s a, 1H).

10 Ejemplos 75 y 76

1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4,4-difluoropiperidina



Enantiómero A, Ejemplo 75

Enantiómero B, Ejemplo 76

15

Un recipiente de presión se cargó con 7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (40 mg, 0,079 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (18,7 mg, 0,119 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron entonces (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (3,5 mg, 4,74 µmol), Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 4,74 µmol), RuPhos (2,2 mg, 4,74 µmol) y *t*-butóxido sódico (22,8 mg, 0,237 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el residuo resultante se purificó usando las siguientes condiciones: columna preparativa Chiralcel OD, 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil: 60 % de etanol/0,1 % de dietilamina heptano durante 15 min, Caudal: 15,0 ml/min; UV controlada a 254 nm; T_R = Enantiómero A: 5,53 min; Enantiómero B: 10,59 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron por medio de evaporación para dar 12,1 mg (26 %) de enantiómero A y 12,5 mg (27 %) de enantiómero B. Enantiómero A: CL/EM (M+H) = 591,1.

20

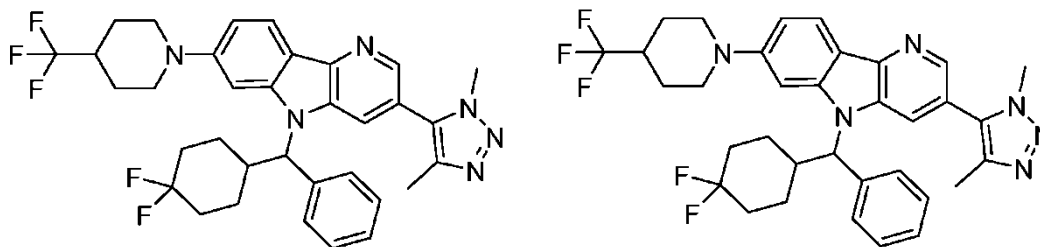
25

30

Enantiómero B: CL/EM (M+H) = 591,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,41 - 3,24 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,83 - 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,39 - 1,19 (m, 3H).

Ejemplos 77 y 78

35 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(trifluorometil)piperidina



Enantiómero A, Ejemplo 77

Enantiómero B, Ejemplo 78

40

Un recipiente de presión se cargó con 7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (40 mg, 0,079 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (18,2 mg, 0,119 mmol) y dioxano (2 ml). Se añadieron entonces (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (3,5 mg, 4,74 µmol), Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 4,74 µmol), RuPhos (2,2 mg, 4,74 µmol) y *t*-butóxido sódico (22,8 mg, 0,237 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado ajustado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración y

45

el residuo resultante se purificó usando las siguientes condiciones: columna preparativa Chiralcel AD, 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil: 25 % de etanol/0,1 % de dietilamina heptano durante 120 min, Caudal: 15,0 ml/min; UV controlada a 254 nm; T_R = Enantiómero A: 11,64 min; Enantiómero B: 20,54 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron por medio de evaporación para dar 5,5 mg (11 %) de enantiómero A y 5,5 mg (11 %) de enantiómero B. Enantiómero A: CL/EM (M+H) = 623,1. Enantiómero B: CL/EM (M+H) = 623,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,48 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,09 (s a, 2H), 3,99 (s a, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,60 (s a, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s a, 2H), 1,96 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 3H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,24 (s a, 1H).

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos ilustrativos se sometieron a prueba para determinar la inhibición de la actividad BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación.

Clonación, expresión, y purificación de bromodominios humanos para Ensayos de Desplazamiento Térmico (TSA)

Clones de ADN recombinantes que codifican bromodominios de proteínas humanas se optimizaron para la expresión de *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ), y se insertaron en un vector de expresión de pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N-terminal escindibles por proteasa del virus del mosaico del tabaco (TVMV). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHSSGETVRFQSM) (SEQ ID NO: 1) iban seguidos inmediatamente de proteínas de bromodominio con las secuencias de residuos de aminoácido (seguido de números de registro referenciados y numerados de acuerdo con la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) tal como sigue:

CECR2(420-543), Q9BXF3-1; FALZ(2917-3037), Q12830-1; GCN5(731-837), Q92830-1; PCAF(715-831), Q92831-1; BRD2(24-472), P25440-1; BRD3(1-434), Q15059-1; BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), 060885-1; BRDT(1-383), Q58F21-1; BAZ1B(1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP(1081-1197), Q92793-1; EP300(1040-1161), Q09472-1; WDR9(1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2(981-1108), Q6PL18-1; BRD1(556-688), 095696-1; BRD7(129-236), Q9NPI1-1; BRD9(134-239), Q9H8M2-1; BRPF1 (626-740), P55201-2; ATAD2B(952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B(2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L(400-580), Q9H930-4; SP140(687-862), Q13342-1; TIF1(896-1014), 015164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1 (1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1L(1402-1522), TAF1L(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-291), PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), P51531-1; SMARCA2-2(1367-1493), P51531-2.

Los vectores recombinantes se transformaron en *E. coli* BL21(DE3). Las células transformadas se cultivaron en 1 l de caldo terrífico en frascos de agitador Thomson Ultra Yield de 2,5 l a 37 °C, 230 rpm y, a una densidad de DO600 nm = 1,0, se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador a 20 °C durante 16-18 h. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía 0,1 mg/ml de lisozima. Cada muestra se clarificó mediante sedimentación, y el sobrenadante se cargó sobre una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare Life Sciences). La columna se lavó y entonces se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de proteína de pico que contenían la proteína de bromodominio se agruparon, se concentraron, y la proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión molecular sobre una columna Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) equilibrada con el tampón de almacenamiento final (Tris-HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 200 mM, glicerol al 5 %, DTT 2 mM). Las fracciones de pico de SEC que contenían proteína purificada a 2-5 mg/ml se agruparon, y el grupo se dividió en alícuotas, se congelaron de manera instantánea en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C.

Clonación, expresión, y purificación de bromodominios humanos biotinilados de ensayos de TR-FRET

Clones de ADN recombinante que codifican bromodominios de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT humanos se optimizaron para la expresión de *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ), y se insertaron en un vector de expresión de pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N-terminal escindibles por proteasa del virus del mosaico del tabaco (TVMV), seguido de un motivo de biotinilación específico de sitio reconocido por ligasa de biotina de *E. coli* (BirA). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) (SEQ ID NO: 2) iban inmediatamente seguidos de constructos de bromodominio de BRD4 con las secuencias de residuos de aminoácidos (seguido del registro BRD4 referenciado y numerado de acuerdo con la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) tal como sigue: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), 060885-1.

Cada uno de los vectores recombinantes se cotransformaron en *E. coli* BL21 STAR (DE3) junto con un plásmido que codifica BirA bajo selección de cloranfenicol. Las células transformadas se cultivaron a 37 °C en 2,5 l de frascos de agitador Thomson Ultra Yield que contenían 1 l de medio M9-CAS (Teknova) complementado con kanamicina 40 µg/ml, cloranfenicol 35 µg/ml, y biotina 100 µM. Una densidad celular correspondiente a una DO600 nm = 0,6, los cultivos se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador durante 20 h adicionales a 20 °C. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía

0,1 mg/ml de lisozima. Cada muestra se clarificó mediante sedimentación, y el sobrenadante se cargó sobre una columna de afinidad HisTrap. La columna se lavó y entonces se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de proteína de pico que contenían la proteína de bromodominio se agruparon y se incubaron durante 18 h a 4 °C con proteasa de His-TVMV purificada (relación de masa 1:15 de TVMV:proteína BRD4). La muestra se intercambió en tampón de imidazol bajo y se pasó a través de una columna HisTrap para capturar la etiqueta de His escindida y enzima His-TVMV. La proteína en el flujo a través de la columna HisTrap se purificó adicionalmente y se intercambió en el tampón de almacenamiento final (PBS pH 7,0, glicerol al 5 %, DTT 1 mM) mediante cromatografía de exclusión molecular sobre una columna Superdex 200. Para mejorar la pureza, las proteínas BRD4(1-477) y BRD4(44-460) se sometieron a una etapa de purificación por cromatografía de intercambio catiónico adicional antes de la cromatografía de exclusión molecular. La mono-biotinilación esencialmente cuantitativa (+226 Da) de cada proteína se confirmó por análisis de espectrometría de masas con ionización por electronebulización en la muestra final. Las muestras purificadas se dividieron en alícuotas, se congelaron de manera instantánea en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C.

15 **Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET)**

La unión de compuestos al bromodominio BRD4 (44-168), BRD4 (333-460), y BRD4 (1-477 o 44-460) se evaluó usando un ensayo de unión de transferencia de energía de resonancia fluorescentes con resolución temporal (1), que mide la unión de una molécula de sonda marcada de manera fluorescente a la proteína de bromodominio. La proteína de bromodominio, molécula de sonda fluorescente (o bien un péptido de histona biotinilada o una molécula pequeña marcada con fluorescencia), y un compuesto de prueba de respuesta a la dosis se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. En ausencia de un compuesto de prueba, el bromodominio y la molécula pequeña se unen, dando como resultado una alta señal fluorescente. En presencia de una concentración suficiente de inhibidor, este intercatión se rompe dando como resultado una pérdida de transferencia de energía por resonancia fluorescente.

Todos los componentes de ensayo se disolvieron en la composición tampón Hepes 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, Tween 20 al 0,005 %, y BSA 100 ug/ml para BRD4 (1-477 y 44-460). Las concentraciones finales de las proteínas de bromodominio son BRD4(44-168) 1,6 nM, BRD4(333-460) 1 nM, y BRD4(1-477 o 44-460) 1 nM, y la molécula de sonda fluorescente es 100 nM, 50 nM, y 7,5 nM respectivamente. Todas las proteínas estaban biotiniladas. Una estreptavidina marcada con criptato de terbio (Cisbio SA-Tb) se usó como detección, y se mezcló previamente con la proteína de bromodominio, a una concentración final de 0,2 nM. En algunos casos para BRD4 (44-460), se usó criptato de terbio anti-His como detección. 7,5 nl de compuesto de prueba de respuesta a la dosis o vehículo de dmsol (0,0375 %) se aplicó por puntos en una placa de 384 pocillos Corning de color negro y se añadieron 10 ul de cada bromodominio/ reactivo de detección y solución de moléculas pequeñas fluorescentes a la placa, y la reacción se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron entonces en un lector de placas EnVision, (λ_{ex} = 340 nm, aceptor λ_{Em} = 520 nm, y donador λ_{Em} = 615 nm, espejo LANCE D400). Las mediciones de intensidad de fluorescencia con resolución temporal se realizaron a ambas emisiones, y la relación de aceptor/donador se calculó y se usó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron con 16 pocillos de vehículo alto y 8 pocillos control de referencia bajos, y entonces se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros:

$$Y = a + ((b - a)/(1 + (10x/10c)^d))$$

En donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente, 'c' es la CI50 y 'd' es el máximo. Péptido de histona: adquirido de GenScript H4K5K8K12K16 Biotina-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV (SEQ ID NO: 3)

La molécula pequeña marcada con fluorescencia usada fue un inhibidor de BRD4 conocido en la técnica

1. F. Degorce, A. Card, S. Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik y B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery - a review of theoretical aspects and recent applications. *Current Chemical Genomics* (2009) 3, 22-32

55 **Ensayo de desplazamiento térmico**

El efecto de la unión de compuesto sobre la estabilidad térmica de los bromodominios se midió usando un instrumento de PCR de tiempo real BioRad CFX monitorizando el aumento de fluorescencia de una muestra externa (naranja SYPRO) ya que se une preferentemente a la proteína no plegada. Las reacciones de desplegamiento se realizaron en una placa de 384 pocillos en un volumen de 4 ul con 2 - 8 uM de proteína de bromodominio, DMSO al 1 - 2 % (v/v) en tampón que contenía Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM. Se añadió colorante naranja SYPRO a una dilución de 1:500. Las concentraciones de compuesto variaron de 1,6 a 100 uM. Las reacciones de desplegamiento se monitorizaron equilibrando en primer lugar el instrumento a 25 °C durante 2,4 s, seguido de aumentar la temperatura en incrementos de 0,5 °C desde 25 hasta 95 °C con 60 s de equilibración antes de una lectura a cada temperatura. Los filtros de excitación y emisión para el colorante naranja SYPRO se establecieron en FRET con el intervalo de excitación de 450 - 490 nm y el intervalo de emisión de 560 - 580 nm. La temperatura de punto medio se determinó calculando el punto de inflexión usando la segunda derivada. Los desplazamientos de

temperatura observadas se registraron como la diferencia entre el punto medio entre un pocillo de referencia que contenía proteína con DMSO pero no ligando y un pocillo que contenía proteína con compuesto.

El ensayo de desplazamiento térmico es una técnica biofísica que compara el cambio en la temperatura de transición de desplegamiento de una proteína obtenida en presencia y ausencia de un ligando (1). Por lo general, se usa un colorante fluorescente para monitorizar el desplegamiento de proteína a medida que la proteína se calienta. Durante el proceso de desplegamiento, se exponen las regiones hidrófobas de la proteína, dando como resultado un aumento en la unión de colorante y un aumento en la intensidad de fluorescencia. El punto medio de la transición de desplegamiento de proteína se define como T_m. Un ligando que se une a la proteína provoca un aumento en la estabilidad térmica de la proteína, aumentando de este modo el T_m, proporcionalmente tanto a la concentración de ligando como a su afinidad de unión.

1. M. W. Pantoliano, E. C. Petrella, J. D. Kwasnoski, V. S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B. A. Springer, P. Lane, F. R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J. Biomol. Screen* 6 (2001) 429-440.

2. M. D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal screening methods and application of ThermoFluor. *J. Biomol. Screen* 11 (2006) 854-863

Ensayo de MYC HCS

Se recogieron células tumorales en medio de crecimiento RPMI completo (Gibco, 11875-085) complementado con FBS al 10 % y se sembraron en placas de cultivo celular de PDL de fondo transparente negras de 384 en 30 ul de medio con 10.000 de células por pocillo. Después del tratamiento con compuesto a 37 °C durante 4 h, las células se fijaron en formaldehído al 4 % a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se permeabilizaron. Después de lavar y bloquear, las placas se incubaron entonces con anticuerpo primario anti-myc 1:1000 (Cell Signaling Technology, 5605) a TA durante una noche. Al día siguiente, las células se lavaron y se bloquearon antes de añadir anticuerpo secundario Alexa 488 de conejo anti-cabra 1:2000 (Invitrogen, A11034) a TA en la oscuridad durante 1 h. Las células se lavaron posteriormente y se escanearon en un Cellomics ArrayScan con lente de objetivo 10x.

Ensayo de proliferación MTS

Se sembraron células tumorales a ciertas densidades de siembra en placas de matriz de fondo transparente negras de 384 pocillos a 40 ul por pocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C en CO₂ al 5 % antes de realizar el ensayo. Al día siguiente, se usó un conjunto de placas celulares (placas T0) para determinar la densidad celular de tiempo cero, y se añadió 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximatoxifenil)-2-(4-sulfopenil)-2H-tetrazolio del kit de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96 AQueous (Promega, G5440) a 4 ul/pocillo en placas T0 seguido de incubación a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 3 h. La absorbancia a 490 nm se midió en un lector Envision (Perkin Elmer, Boston, MA). El mismo día, las placas celulares restantes (placas T72) se trataron con compuestos a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 72 h, 4 ul de reactivos MTS se añadieron entonces sobre aquellas placas celulares. Las placas se incubaron adicionalmente a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 3 h y se midieron los valores de absorbancia a A490 en un lector Envision.

Modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones

Todos los roedores se obtuvieron de Jackson Laboratory. (Bar Harbor, Maine), y se mantuvieron en un entorno libre de amoníaco en una colonia definida y libre de patógenos. Todos los ratones se pusieron en cuarentena durante aproximadamente 1 semana antes de su uso para las pruebas de propagación tumoral y eficacia de fármaco. Se proporcionó a los ratones comida y agua a voluntad. El programa de atención animal de Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute está totalmente acreditado por la American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con los métodos y directrices de ensayo animal de Bristol-Myers Squibb (BMS).

Se hicieron crecer xenoinjertos de tumor y se mantuvieron de manera subcutánea (SC) en ratones NSG (inactivados de cadena gamma de receptor de IL2 NOD scid) (Jackson Lab). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos usando fragmentos de tumor obtenidos de ratones donantes.

Ensayos de quimioterapia preclínicos

Los números requeridos de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se agruparon al comienzo del experimento y a cada uno se administraron implantes subcutáneos bilaterales de dos fragmentos tumorales (~ 20 mg) con un trócar de calibre 13. Se dejaron crecer los tumores hasta el intervalo de tamaño predeterminado (se excluyeron los tumores fuera del intervalo) y los animales se distribuyeron uniformemente en diversos grupos de tratamiento y control. Había normalmente 6-8 ratones por grupos de tratamiento y control, que consistían en 10-12 tumores. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales tratados se examinaron diariamente durante el tratamiento en relación a la toxicidad/mortalidad. Cada grupo de animales se pesó antes del

inicio del tratamiento (Wt_1) y entonces de nuevo tras la última dosis de tratamiento (Wt_2). La diferencia en el peso corporal ($Wt_2 - Wt_1$) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

- 5 La respuesta tumoral se determinó mediante medición de los tumores con un calibre dos veces a la semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "objetivo" predeterminado de 0,5 gm o 1 gm dependiendo del tipo de tumor. Los pesos de tumor (mg) se estimaron a partir de la fórmula:

$$\text{Peso de tumor} = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2) \div 2$$

- 10 Los criterios de respuesta tumoral se expresan en términos de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI). El retraso en el crecimiento tumoral se define como la diferencia en tiempo (días) requerida durante los tumores tratados (T) para alcanzar un tamaño objetivo predeterminado en comparación con los del grupo control (C). Para este fin, el crecimiento tumoral de un grupo se expresa como el crecimiento tumoral medio (MTW).

- 15 La inhibición del crecimiento tumoral se calcula tal como sigue:

$$\% \text{ de Inhibición de crecimiento tumoral} = \frac{\left(1 - \frac{T_1 \times C_0}{T_0 \times C_1}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_1}\right)}$$

donde,

- 20 C_1 = mediana del tamaño de tumor control al final del tratamiento
 C_0 = mediana del tamaño de tumor control al inicio del tratamiento
 T_1 = mediana del tamaño de tumor del grupo tratado al final del tratamiento
 T_0 = mediana del tamaño de tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

- 25 La actividad se define como alcanzar la inhibición de crecimiento tumoral duradera del 50 % o más (es decir TGI \geq 50 %) durante un periodo equivalente a al menos 1 tiempo de duplicación del volumen tumoral y el tratamiento con fármaco debe ser durante un periodo equivalente a al menos 2 tiempos de duplicación del volumen tumoral.

- 30 La respuesta tumoral se expresó también en términos del retraso de crecimiento tumoral y se expresó como muerte celular log (valor LCK), definido como la diferencia en tiempo (días) requerida durante los tumores tratados (T) para alcanzar un tamaño objetivo predeterminado en comparación con los del grupo control (C).

- 35 Cuando fue posible, la actividad antitumoral se determinó a un intervalo de niveles de dosis hasta la dosis tolerada máxima (MTD) que se define como el nivel de dosis inmediatamente por debajo del cual se produce toxicidad excesiva (es decir más de una muerte). Cuando se produjo una muerte, se registró el día de la muerte. Se consideró que los ratones tratados que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño objetivo habían muerto por la toxicidad del fármaco. Ningún ratón control murió portando tumores de un tamaño menor del objetivo. Se consideró que los grupos de tratamiento con más de una muerte provocada por la toxicidad del fármaco habían tenido 40 tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral de un compuesto.

- La tolerabilidad del tratamiento que afecta la interacción de la toxicidad del fármaco potencial es una consideración importante en ensayos de quimioterapia de combinación. La interpretación de los resultados terapéuticos de 45 combinación tiene que basarse en la comparación de la actividad antitumoral de la mejor respuesta posible para los agentes individuales frente a la combinación a dosis toleradas de manera comparable. Por lo tanto, la sinergia terapéutica se definió como un efecto terapéutico conseguido con un régimen tolerado de los agentes combinados que superaban el efecto óptimo conseguido a cualquier dosis tolerada de quimioterapia. Se realizaron evaluaciones estadísticas de los datos usando la prueba de Wilcoxon generalizada de Gehan. La significación estadística se 50 declaró a $P < 0,05$.

Administración de fármacos

- 55 Para la administración de inhibidores de BET a roedores, los compuestos se disolvieron en 90 % de PEG300/10 % de TPGS/10 % de etanol. Los inhibidores de BET se administraron normalmente por vía oral en un programa de QDx7 o QDx10 (5 días sí, 2 días no), aunque otros programas se han evaluado también y se ha mostrado que son eficaces.

- 60 Los datos de actividad mostrados a continuación se basan en el uso de uno de los ensayos de FRET descritos. Los compuestos con una CI_{50} inferior a 1500 nM se muestran con (+), los compuestos con una CI_{50} inferior a 5 nM se muestran con (++) y aquellos con una CI_{50} inferior a 1 nM se muestran con (+++).

N.º de ejemplo	FRET BRD4 CI₅₀ (nM)
Ejemplo 1	++
Ejemplo 2	++
Ejemplo 3	++
Ejemplo 4	+++
Ejemplo 5	++
Ejemplo 6	++
Ejemplo 7	+++
Ejemplo 8	++
Ejemplo 9	++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 11	+++
Ejemplo 12	++
Ejemplo 13	++
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	++
Ejemplo 16	++
Ejemplo 17	+++
Ejemplo 18	+++
Ejemplo 19	+++
Ejemplo 20	+++
Ejemplo 21	++
Ejemplo 22	++
Ejemplo 23	++
Ejemplo 24	++
Ejemplo 25	++
Ejemplo 26	+
Ejemplo 27	++
Ejemplo 28	++
Ejemplo 29	++
Ejemplo 30	++
Ejemplo 31	+++
Ejemplo 32	+++
Ejemplo 33	+++
Ejemplo 34	+++
Ejemplo 35	+++
Ejemplo 36	+
Ejemplo 37	++

(continuación)

N.º de ejemplo	FRET BRD4 CI50 (nM)
Ejemplo 38	++
Ejemplo 39	++
Ejemplo 40	+++
Ejemplo 41	+
Ejemplo 42	++
Ejemplo 43	++
Ejemplo 44	+++
Ejemplo 45	++
Ejemplo 46	+++
Ejemplo 47	ND
Ejemplo 48	+++
Ejemplo 49	++
Ejemplo 50	++
Ejemplo 51	+++
Ejemplo 52	+++
Ejemplo 53	+++
Ejemplo 54	+++
Ejemplo 55	+++
Ejemplo 56	+++
Ejemplo 57	+++
Ejemplo 58	+++
Ejemplo 59	++
Ejemplo 60	+++
Ejemplo 61	++
Ejemplo 62	+++
Ejemplo 63	+++
Ejemplo 64	+++
Ejemplo 65	+++
Ejemplo 66	++
Ejemplo 67	++
Ejemplo 68	++
Ejemplo 69	+++
Ejemplo 70	+++
Ejemplo 71	+++
Ejemplo 72	+++
Ejemplo 73	+
Ejemplo 74	+

(continuación)

N.º de ejemplo	FRET BRD4 CI50 (nM)
Ejemplo 75	++
Ejemplo 76	++
Ejemplo 77	+++
Ejemplo 78	++
ND = No disponible	

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
 <120> COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
 <130> 12457-WO-PCT
 10 <160>3
 <170> PatentIn versión 3.5
 15 <210> 1
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Virus del mosaico del tabaco
 20 <400> 1
 Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
 1 5 10 15
 Arg Phe Gln Ser Met
 20
 <210> 2
 25 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Virus del mosaico del tabaco
 <400> 2
 30 Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
 1 5 10 15
 Arg Phe Gln Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
 20 25 30
 His Glu Asp Thr Gly His Met
 35
 <210> 3
 35 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Péptido de histona biotinilado

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> ACETILACIÓN
5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> ACETILACIÓN
10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> ACETILACIÓN
15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> ACETILACIÓN
20

<400>3

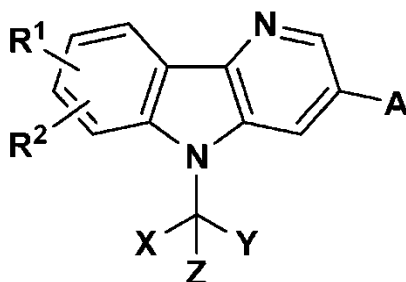
Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys
1 5 10 15

Arg His Arg Lys Val
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



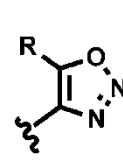
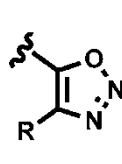
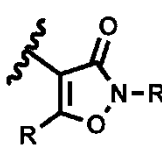
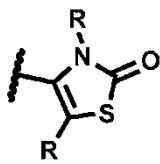
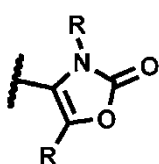
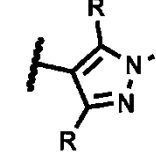
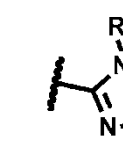
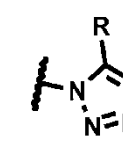
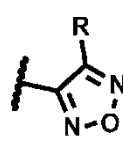
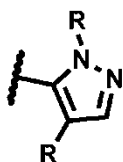
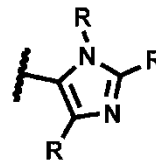
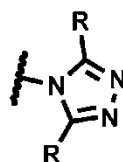
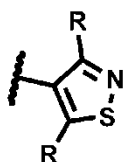
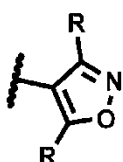
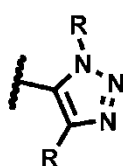
(I)

5

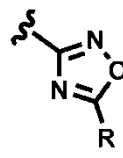
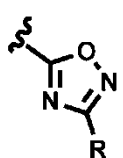
en donde:

A es

10



15



;

20

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;

25

X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo

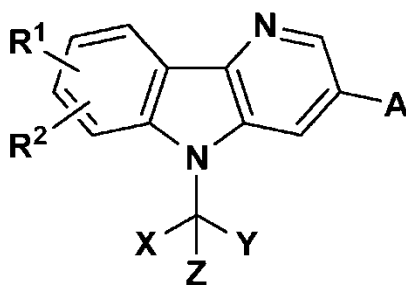
opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

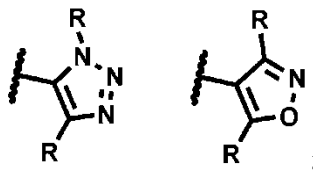
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1



(II)

en donde:

A es



R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;

X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

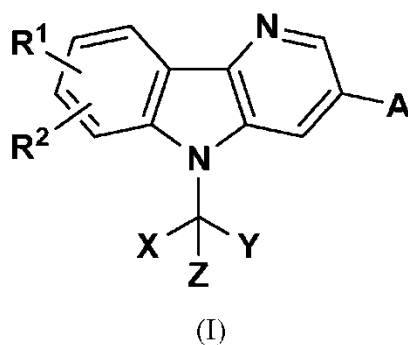
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

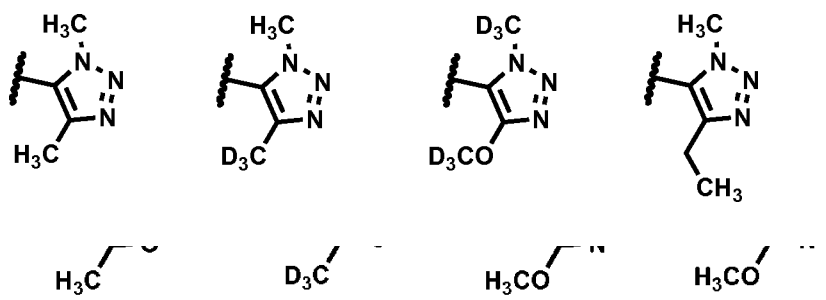
R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



en donde

5 A es



10

X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

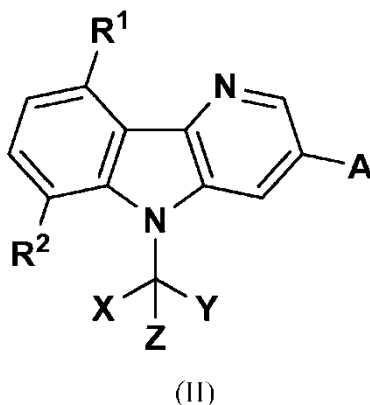
15 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

20 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

25 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

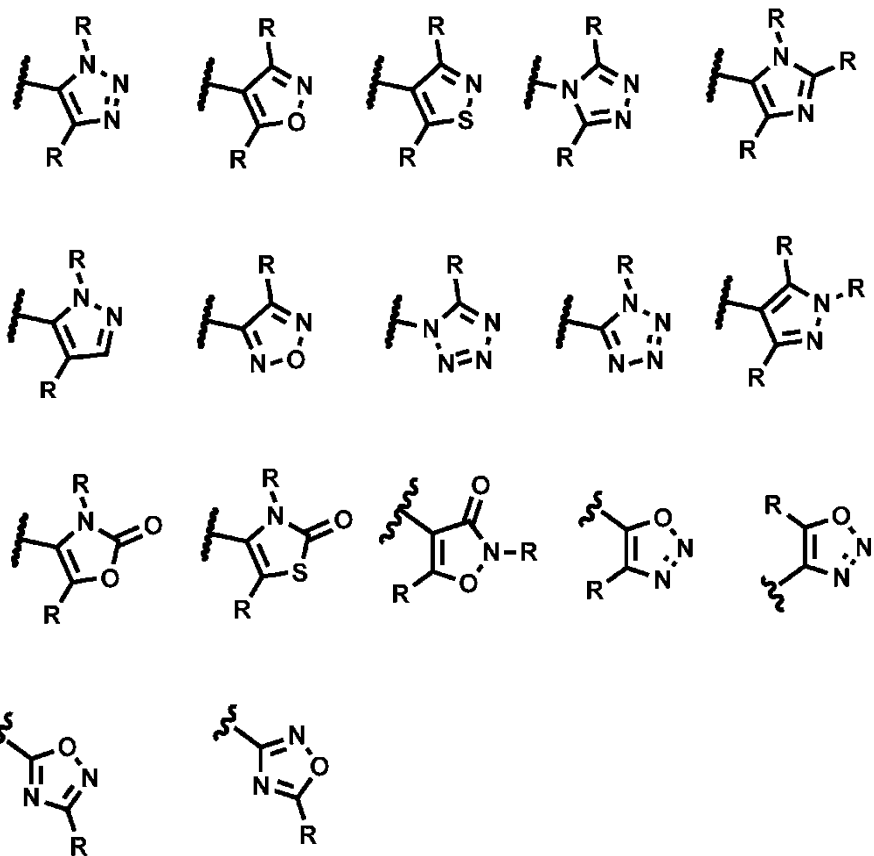
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula (II)



30

en donde:

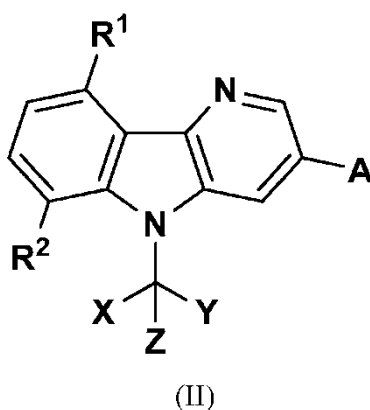
A es



5

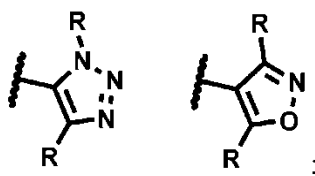
- 10 R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;
- 15 X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);
- R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- 20 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- 25 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de la fórmula



en donde

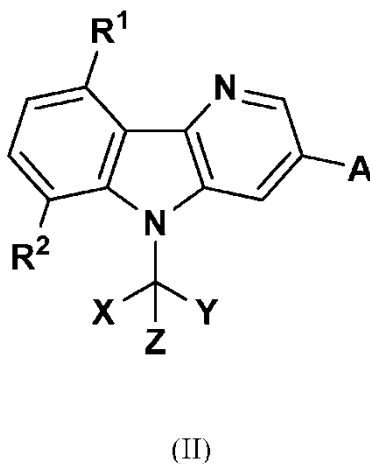
5 A es



- 10 R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD₃, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF₃, CH₂F, CHF₂, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -OR⁴, -NR³R⁴, NR³R⁴alquil(C₁-C₆)-, -NR⁶OCOR³, -NR⁶COR³ o NR⁶CONR³R⁴;
- X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- 15 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);
- R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -SO₂ heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;
- 20 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- 25 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido;
- o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de la fórmula

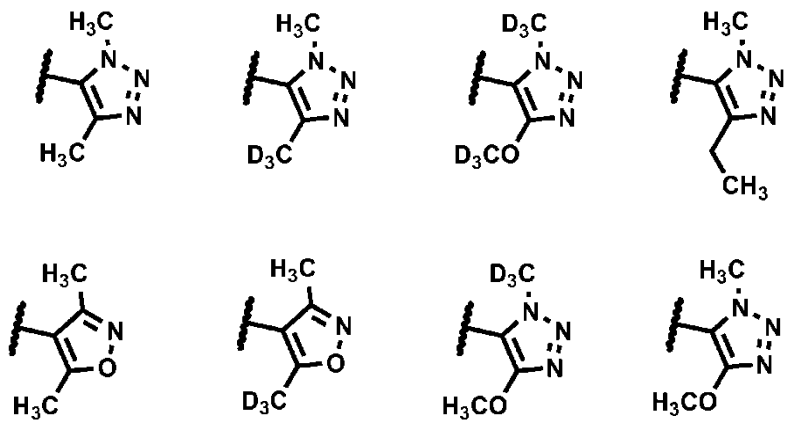
30



en donde:

A es

5



10 X e Y se seleccionan independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴ o -NR⁶SO₂R⁴;

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

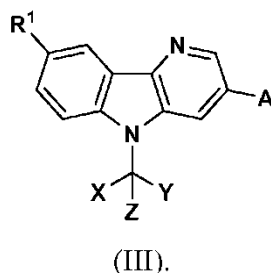
15 R² es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

20 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

25 R⁴ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (C₄-C₈) o heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituidos;

R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

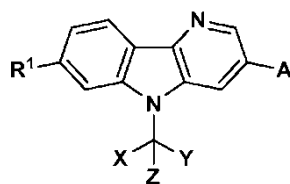
30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (III)



o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IV)



(IV)

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre los siguientes

- 1,4-dimetil-5-[7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-triazol,
 1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(1,2-oxazol-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol,
 (2R,6S)-4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2,6-
 10 dimetilmorfolina,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidina-1-carboxilato de
terc-butilo,
 1-[4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]-2-hidroxietan-1-
 15 ona,
 1-[4-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]etan-1-ona,
 2-[4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperidin-1-il]-2-
 oxoacetato de etilo,
 (5S)-5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-
 20 2-ona,
 (5R)-5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-
 2-ona,
 5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1H-1,2,3,4-tetrazol,
 3-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1,3-oxazinan-2-ona,
 25 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazina,
 2-[4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]piperazin-1-il]-2-
 oxoacetato de etilo,
 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-4-(oxetan-3-il)piperazina,
 1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1H-1,2,3-
 30 triazol,
 5-[7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,
 5-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-
 1,2,3-triazol,
 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶,2-
 35 tiazolidina-1,1-diona,
 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-1λ⁶,2-
 tiazinano-1,1-diona,
 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina,
 2-[4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-
 40 il]piperazin-1-il]acetamida,
 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]-4-(oxetan-
 3-il)piperazina,
 4-[6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-
 45 il]-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]piperazina-
 1-carboxilato de *terc*-butilo,
 2-[6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-
 il]-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
 2-[(3,7-bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina,
 2-[(3,7-bis[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina,
 50 4-(²H₃)metoxi-5-[7-[4-(²H₃)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 4-metoxi-5-[7-[4-metoxi-1-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1-
 (²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol,
 55 4-(²H₃)metil-1-metil-5-[7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-
 3-il]-1H-1,2,3-triazol,
 4-metoxi-5-[7-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1-metil-
 1H-1,2,3-triazol,

- 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
5 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
10 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)(²H)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
2-{6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
4-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
15 1-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina,
4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
20 1-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-4-metanosulfonilpiperazina,
2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
4-{3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
25 4-{3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
1-metanosulfonil-4-{3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperazina,
1-{3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metilpiperazina,
30 1-{3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina,
4-{3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida,
35 4-{3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida,
(2R)-4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
(2S)-4-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il}-2-metil-1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona,
40 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}piperidin-4-ol,
4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1-metilpiperidin-4-ol,
45 4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereómero A,
4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereómero B,
1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}pirrolidin-2-ona,
50 2-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
1-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}imidazolidin-2-ona,
3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,3-oxazolidin-2-ona,
55 2-{6-Fluoro-5-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1λ⁶,2-tiazolidina-1,1-diona,
4-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxan-4-ol,
60 3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxolan-3-ol, Diastereómero 1,
3-{6-Fluoro-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}oxolan-3-ol, Diastereómero 2,
2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil]-3-fluoropiridina, Enantiómero A,
65 2-[[7-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-

- il)metil]-3-fluoropiridina, Enantiómero B,
 4-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-
 1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona, Enantiómero A,
 4-{5-[(3-Fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-
 1λ⁶,4-tiomorfolina-1,1-diona, Enantiómero B,
 5 3-Fluoro-2-[[7-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-
 il)(oxan-4-il)metil]piridina, Enantiómero A,
 3-Fluoro-2-[[7-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-
 il)(oxan-4-il)metil]piridina, Enantiómero B,
 10 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4,4-difluoropiperidina,
 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(trifluorometil)piperidina,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-9-il)-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero A,
 15 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6-metanosulfonil-3-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-9-il)-4,4-difluoropiperidina, Enantiómero B,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-4,4-
 difluoropiperidina, Enantiómero A,
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-4,4-
 difluoropiperidina, Enantiómero B,
 20 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-4-
 (trifluorometil)piperidina, Enantiómero A, o
 1-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-4-
 (trifluorometil)piperidina, Enantiómero B,
 25 o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
 aceptables.
- 30 11. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otros uno o más agentes terapéuticamente activos.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso
 en terapia.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso
 en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio en donde
 la enfermedad o la afección son cáncer.
- 40 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13
 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma
 múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer de páncreas, cáncer de hígado,
 cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.
- 45 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14
 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma
 múltiple o AML.