

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 974**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 209/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015** **E 18205411 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3461821**

54 Título: **Compuestos de indol carboxamida útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

**24.10.2014 US 201462068225 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.03.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AHMAD, SALEEM;  
TEBBEN, ANDREW J;  
GONG, HUA;  
LIU, QINGJIE;  
NGU, KHEHYONG y  
WATTERSON, SCOTT HUNTER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 809 974 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 indol carboxamida útiles como inhibidores de cinasas

- 5 La presente invención se refiere en términos generales a compuestos de indolcarboxamida útiles como inhibidores de cinasas, lo que incluye la modulación de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) y de otras cinasas de la familia Tec tales como Itk. En la presente, se proporcionan compuestos de indolcarboxamida, composiciones que comprenden tales compuestos, y estos compuestos para su uso en determinadas terapias. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de las cinasas. Los compuestos reivindicados ahora pueden usarse en métodos para inhibir la actividad de las cinasas, inclusive de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec tales como Itk, en un mamífero.
- 10
- 15 Las proteínas cinasa, que son la familia más grande de enzimas humanas, comprenden mucho más de 500 proteínas. La Btk es un miembro de la familia Tec de las tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, como también de la activación de las células B maduras, de su señalización, y de su supervivencia.
- 20 La señalización de las células B por intermedio del receptor de las células B (BCR) conduce a una amplia gama de resultados biológicos que, a su vez, dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales de BCR deben ser reguladas de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede causar una activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en los humanos tiene como resultado la agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada a la maduración deteriorada de las células B, una disminución de la producción de la inmunoglobulina, inmunorrespuestas comprometidas independientes de las células T y una marcada atenuación de la señal de calcio prolongada al tener lugar la estimulación del BCR.
- 25
- 30 La evidencia del papel de la Btk en las respuestas alérgicas y/o en enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias ha sido bien establecida en modelos ratón deficientes de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (SLE), se ha comprobado que la deficiencia de Btk tiene como resultado una mejoría marcada en cuanto a la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk también son resistentes al desarrollo de la artritis inducida por colágeno y son menos sensibles a la artritis inducida por estafilococo.
- 35 Un gran cuerpo de evidencia respalda el papel de las células B y del inmunosistema humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los métodos terapéuticos basados en proteínas, tales como con rituximab, desarrollados para agotar las células B, representan un enfoque importante para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Dado el papel del Btk en la activación de las células B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por las células B (tales como la producción de autoanticuerpos).
- 40
- 45 La Btk se expresa también en mastocitos y en monocitos y ha demostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada a un deterioro en la activación de los mastocitos mediada por IgE (una marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y de otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en los humanos está asociada a una producción considerablemente reducida de TNA-alfa por los monocitos activados.
- 50 Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen sin limitación: SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura idiopática trombocitopénica (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, resfríos y enfermedades de aglutinina tibia, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barre), pemphigus vulgaris, y asma.
- 55 Además, se ha informado que la Btk desempeña un papel en el control de la supervivencia de las células B en determinados cánceres de las células B. Por ejemplo, la Btk ha demostrado ser importante para la supervivencia de las células B BCR-Abl positivas en el caso de las células de leucemia linfoblástica aguda. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma y de la leucemia de las células B.
- 60 En vista de las numerosas afecciones de las que se considera que hay un beneficio del tratamiento basado en la modulación de las proteína cinasas, es evidente de inmediato que nuevos compuestos capaces de modelar las proteína cinasas tales como la Btk y los métodos para utilizar estos compuestos deberían proveer sustanciales beneficios terapéuticos a una amplia variedad de pacientes.
- 65 En las patentes US n.º 8.084.620 y 8.685.969 se desvelan compuestos de carboxamida tricíclica útiles como inhibidores de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec.

5 Sigue existiendo una necesidad de compuestos tales como inhibidores de la Btk. Los solicitantes han encontrado poderosos compuestos que tienen una actividad como inhibidores de la Btk. Estos compuestos se proveen en formas útiles como productos farmacéuticos con una estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valor de toxicidad, deseables, que son importantes para esta utilidad.

**Sumario de la invención**

10 La presente invención proporciona compuestos de indolcarboxamida de fórmula (I), incluyendo sales o solvatos de los mismos, que son de utilidad como inhibidores de Btk y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, para usar en un método para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite al menos uno de los compuestos, sales o solvatos.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, para usar en un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

25 También se desvelan en el presente documento procesos e intermedios para preparar los compuestos de fórmula (I) que incluyen sales o solvatos de los mismos.

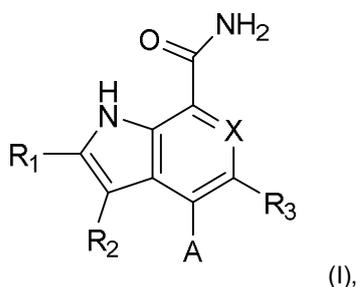
La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, para uso en terapia.

30 Los compuestos de la fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento, prevención o cura de diversas afecciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son de utilidad para el tratamiento, la prevención o la lentificación de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

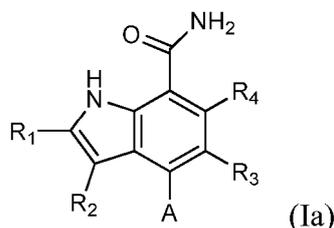
35 Estas y otras características de la invención se establecerán en forma expandida según la continuación de la revelación.

**Descripción detallada**

40 El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la fórmula (I):



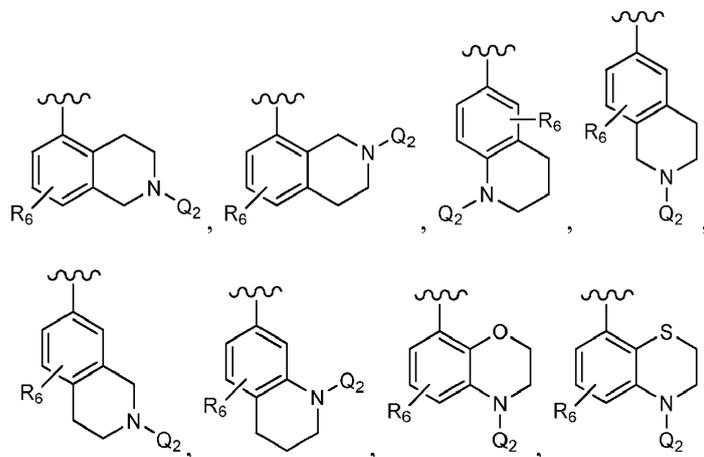
45 o una sal del mismo, en el cual X es CR4, que tiene la estructura de fórmula (Ia):



o una sal del mismo, en donde:

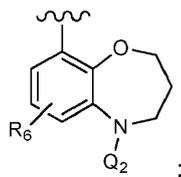
A es:

5



10

o



15

Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C=CR<sub>7</sub>, -C(O)C-C(hidroxi alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>

R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>;

20

R<sub>3</sub> es F o Cl;

R<sub>4</sub> es H o F;

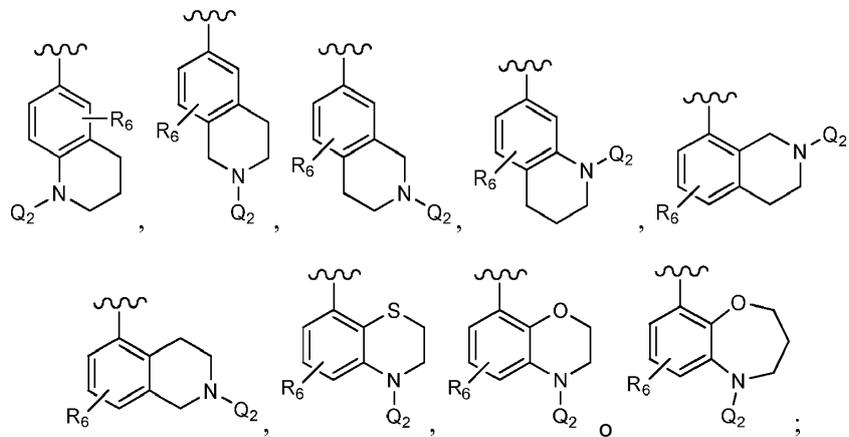
R<sub>6</sub> es H, F, Cl, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>7</sub>, en cada aparición, es, de modo independiente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>12</sub> es F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

25

En el un compuesto de fórmula (I) ahora reivindicado o una sal del mismo, A es:



30

Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡C(hidroxi alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>; y R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>; siempre que cero o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>

y además siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es H, F o Cl; R<sub>4</sub> es H o F; R<sub>6</sub> es H, F, Cl, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y R<sub>7</sub> es de modo independiente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo; y R<sub>12</sub> se define en el primer aspecto.

5 Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es H, -CF<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>; y R<sub>2</sub> es H o -CH<sub>3</sub>; siempre que uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub> y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es H. También se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es ciclopropilo; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A como se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es 4-fluorofenilo; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

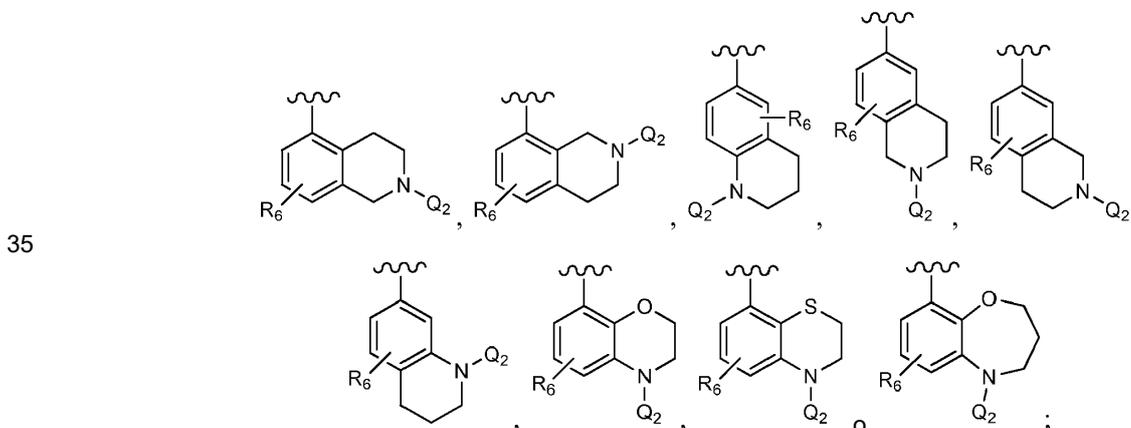
20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es 4-fluorofenilo; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>3</sub> es F.

25 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>6</sub> es H o F; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>7</sub>, en cada aparición, es independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen como en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es:



40 R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o 4-fluorofenilo; y R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es 4-fluorofenilo y siempre que además al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es F; R<sub>4</sub> es H o F; R<sub>6</sub> es H o F; y Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>.

45 Un compuesto que inhibe una enzima haciéndolo reaccionar con la enzima para formar un enlace covalente puede ofrecer ventajas respecto de un compuesto que no forma tal enlace covalente. (Ver, por ejemplo, Liu, Q. et al., *Chem. Biol.*, 20:146 (2013); Barf, T. et al., *J. Med. Chem.*, 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 7:561 (2012); y Garuti, L. et al., *Curr. Med. Chem.*, 18:2981 (2011); y referencias citadas en los mismos). Un compuesto que no forma un enlace covalente se puede dissociar de la enzima, liberando la enzima de la inhibición que resulta de su ligación. Tal inhibición reversible puede requerir una concentración relativamente alta y continua del compuesto inhibidor para accionar el equilibrio de unión hacia una suficiente ocupación de la enzima por el inhibidor para lograr una inhibición enzimática útil. Una mayor concentración del compuesto podría requerir la administración de una mayor

50 dosis del compuesto a un mamífero que necesita de tal inhibición y a una mayor concentración, el inhibidor podría tener efectos no deseados debido a la inhibición de otras enzimas no dirigidas. Tal inhibición fuera del blanco podría incluir toxicidad. Además, se puede requerir una dosificación más frecuente dado que el compuesto inhibidor, después de dissociarse de la enzima diana, se puede remover del organismo por metabolismo y/o eliminación, reduciendo la

concentración disponible para lograr la inhibición de la enzima diana.

Por el contrario, un inhibidor que forma un enlace covalente con su enzima diana inhibe irreversiblemente la enzima. La inhibición irreversible resultaría de una disociación lenta o despreciable del inhibidor, dado que tal disociación requeriría la ruptura de un enlace covalente. Si la afinidad de tal inhibidor covalente por su enzima diana es suficientemente grande respecto de las afinidades por otras enzimas fuera del blanco, una concentración significativamente menor del inhibidor puede dar como resultado una inhibición útil respecto de una concentración requerida para una inhibición reversible. La menor concentración podría reducir la probabilidad de una inhibición fuera del blanco no deseada y una potencial toxicidad. Además, si bien el inhibidor covalente puede unirse esencialmente de modo irreversible con la enzima diana, la concentración libre (no ligada) del inhibidor puede volverse extremadamente baja cuando el inhibidor no ligado se retira del organismo por metabolismo y/o eliminación, incluso mientras se mantiene una inhibición enzimática útil. Esto puede reducir la probabilidad de efectos no deseados. Además, si bien la enzima se puede inhibir de forma irreversible, se puede requerir una dosificación menos frecuente para lograr una inhibición de utilidad.

Ciertos grupos funcionales reactivos se pueden unir con un compuesto con buena afinidad por la enzima diana, que permitirá la formación de un enlace covalente con un grupo funcional en la enzima diana. Por ejemplo, un grupo electrofílico tales como un grupo vinílico o acetilénico unido con un grupo extractor de electrones tales como una cetona, amida, sulfona, sulfonamida o un anillo heterocíclico extractor de electrones tales como un anillo piridilo puede reaccionar con un grupo nucleofílico presente en la enzima diana, tales como el grupo tiol o tiolato de un residuo de cisteína, para formar un enlace covalente. Tal reacción puede ser esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas normales. A fin de lograr tal reacción, el compuesto inhibidor se puede unir con la enzima diana y presentar el grupo electrofílico unido en una orientación espacial correcta para permitir una favorable interacción con el nucleófilo de ataque. Si la orientación no es correcta, el enlace covalente puede no formarse con facilidad y la inhibición irreversible deseada puede no lograrse. En este caso, el compuesto se comportaría como un inhibidor reversible y los beneficios de inhibición irreversible pueden no realizarse. Además, si la orientación del electrófilo en el inhibidor ligado no es apropiada para la reacción con el grupo nucleofílico de la enzima diana, el inhibidor será capaz de disociarse de la enzima diana, dando como resultado una mayor concentración del inhibidor y una mayor probabilidad de que el grupo electrofílico reactivo pueda reaccionar con otros nucleófilos no diana y causar efectos no deseados como toxicidad.

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se une covalentemente con la enzima Btk.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_6$  es H o F; y  $R_7$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ .

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $Q_2$  es  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-S(O)_2CH=CH_2$ ,  $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)C\equiv CH$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2OH$ ,  $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(\text{ciclopropilo})$  o  $-C(O)C\equiv C(\text{fenilo})$ ; y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y A son como se definen en la primera realización. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales  $R_6$  es H o F; y  $R_7$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ .

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (97); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (99); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (102); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (129); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (131); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (134); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (155 y 156); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, diastereómeros individuales (169 a 172); (RS)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (187 y 188); (RS)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (192); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (195 y 196); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (198 y 199); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida,

enantiómeros individuales (205 y 206); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (210 y 211); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (213 y 214); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-indol-7-carboxamida (215); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A (240); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B (264); o 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (97); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (99); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (102); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (131); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (155 y 156); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, diastereómeros individuales (170 a 172); (RS)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (188); (RS)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (191); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (195 y 196); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (199); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (206); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (211); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero individual (213); o (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-indol-7-carboxamida (215).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>3</sub> es F y dicho compuesto es (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (97); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (99); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (102); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (131); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (134); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (155 y 156); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, diastereómeros individuales (169 a 172); (RS)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (187 y 188); (RS)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (192); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (195 y 196); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (198 y 199); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (204); o 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (205 y 206).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>3</sub> es F y dicho compuesto es (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (213 y 214); o (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-

indol-7-carboxamida (215).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_3$  es Cl y dicho compuesto es 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A (240); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B (264); o 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención comprende todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención observadas en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se puedan tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las realizaciones se combina con todos y cualquier otro elemento de cualquier realización para describir una realización adicional.

### Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente comprendidas por los expertos en la materia después de leer la siguiente descripción detallada. Se ha de apreciar que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen con anterioridad y con posterioridad en el contexto de realizaciones separadas, también se puedan combinar para formar una realización simple. Por el contrario, también se pueden combinar varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una realización simple, de modo de formar subcombinaciones de ellos. Las realizaciones identificadas en el presente documento como un ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

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

Como se usa en el presente documento, la frase "los compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) incluye un compuesto de la fórmula (I) y dos o más compuestos de la fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando se usan a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en instancias específicas) ya sea de modo individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, sus grupos y sustituyentes pueden ser seleccionados por un experto en el campo para proporcionar restos estables y los compuestos.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente con el núcleo o la estructura central.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que contiene, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo) y butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo  $C_{1-4}$ " denota grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$  e hidroxialquilo  $C_{1-4}$ . "Hidroxialquilo  $C_{1-4}$ " pretende incluir grupos alquilo  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  y  $C_4$  sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "alquileno" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general  $-(CH_2)_n-$ , en donde n es de 1 a 10. Ejemplos no limitantes incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "alquileno  $C_{1-6}$ " denota grupos alquileno de cadena lineal y ramificada con

uno a seis átomos de carbono. Además, por ejemplo, "alquileo C<sub>0-4</sub>" denota un enlace y grupos alquileo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

5 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" denota grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

15 El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburos cíclicos que tiene 1 doble enlace. Por ejemplo, "cicloalqueno C<sub>5-6</sub>" denota ciclohexeno y ciclohepteno.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del juicio médico pertinente, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razonable relación de riesgo/beneficio.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede emplear para proporcionar los compuestos de la fórmula (I) como sólidos amorfos.

25 Determinados compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también se hallan dentro de los alcances de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que una referencia a un compuesto inventivo incluye las referencias a su forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" designa sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables), como, por ejemplo, sales cuyo anión no contribuye de manera significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o de purificación que pueden emplearse durante la preparación, y que por lo tanto están incluidas dentro de los alcances de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

35 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o con ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, benzensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinato, sulfato (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

45 También debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de la fórmula (I) también se hallan dentro de los alcances de la presente invención. El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la fórmula (I) a una o más moléculas de disolvente, tanto orgánico como inorgánico. La asociación física incluye la ligación por hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente son incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" abarca tanto la fase de la solución como los solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. En la técnica se conocen métodos de solvatación.

55 Además, con posterioridad a su preparación, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser aislados y purificados de manera de obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de la fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que es seguidamente utilizado o formulado como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula (I) también se hallan incluidos dentro de los alcances de la presente invención.

60 "Compuesto estable" y "estructura estable" tienen por objeto indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir la aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reactivos, y para su formulación de manera de obtener el agente terapéutico eficaz. La presente invención tiene por objeto incluir estados compuestos.

65 "Cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención

sólo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos que son efectivos para actuar como un inhibidor de la Btk, o efectivos para tratar o provenir estados de enfermedad autoinmunes y/o inflamatorios y/o proliferativos, tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.

5 Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se presente el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado como portador del estado de enfermedad; (b) inhibir el estado de enfermedad,  
10 es decir detener su desarrollo, y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir causar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención están destinados a incluir la totalidad de los isótopos de átomos que se presenten en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A título de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos del carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas de los expertos mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, utilizándose un adecuado reactivo isotópicamente etiquetado en lugar del reactivo no etiquetado que se utilizaría en otro caso. Por ejemplo, el metilo (-CH<sub>3</sub>) también incluye grupos metilo deuterados tales como -CD<sub>3</sub>.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe ser tratada, que puede depender de la necesidad de un tratamiento sitio-específico o de una cantidad del compuesto de la fórmula (I) que debe ser entregada.

25 Dentro de los alcances de la presente invención también se incluye una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (que en el presente documento reciben la denominación común de materiales "portadores"), y si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse  
30 mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada para esta vía, y en una dosis que sea efectiva para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosal, o parenteral lo que incluye las vías intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intrasternal en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, convencionales y farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede  
35 contener componentes adicionales tales como un agente de lubricación, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente de desintegración tal como crospovidona. La mezcla portadora puede introducirse en una cápsula de gelatina o ser comprimida de manera de obtener un comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse como una forma de dosificación oral o como una infusión, por ejemplo.

40 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión, o líquido. Es preferible que la composición farmacéutica esté hecha en la forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser provista como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo  
45 en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1,000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferiblemente aun de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano o para otro mamífero puede variar ampliamente en función de las condiciones del paciente y de otros factores, pero puede determinarse mediante métodos rutinarios.

50 Cualquier composición farmacéutica considerada en el presente documento puede ser entregada por ejemplo, por vía oral mediante cualquier preparado oral adecuada y adecuada. Los ejemplos de preparados orales incluyen sin limitación, comprimidos, pastillas, pastillas succionables, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. La composición farmacéutica destinada a la administración oral puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica anterior para  
55 proveer preparados farmacéuticos destinados a la administración oral. A efectos de proveer preparados farmacéuticamente aceptables para el paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener por lo menos un agente seleccionado de entre agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes de coloración, demulcentes, antioxidantes y agentes de conservación.

60 Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mezclando entre sí por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para la producción de comprimidos. Los ejemplos de excipientes incluyen sin limitación, diluyentes inertes tales como por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, y fosfato de sodio, agentes de granulación y de desintegración tales como por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, y ácido algínico, agentes  
65 aglutinantes tales como por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes de lubricación tales como por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sea

- sin recubrir, o ser recubierto mediante técnicas conocidos para enmascarar el mal gusto de un fármaco de gusto desagradable, o para retardar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal con lo cual se prolongan los efectos del ingrediente activo durante un mayor período de tiempo. Los ejemplos de materiales enmascaradores del gusto, solubles en agua, incluyen sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 5 Los ejemplos de materiales retardadores incluyen sin limitación celulosa de etilo y acetato butirato de celulosa.
- Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un diluyente sólido inerte tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, fósforo de calcio y caolín.
- 10 Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un portador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol, y por lo menos un medio aceitoso, tal como por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, y aceite de oliva.
- Puede prepararse una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente adecuado para la preparación de una suspensión acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la preparación de una suspensión acuosa incluyen sin limitación por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y, goma de acacia, agentes de dispersión o humectantes tales como por ejemplo, un fosfátido de presentación natural, por ejemplo, lecitina, productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como por ejemplo, estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener por lo menos un agente de conservación, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; por lo menos un agente de coloración, por lo menos un agente saborizante y/o por lo menos un agente endulzante, lo que incluye sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartame.
- 15
- 20
- 25
- Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en sea un aceite vegetal tal como por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco, o en un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener por lo menos un agente de espesamiento tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura y alcohol cetílico. A efectos de proveer una suspensión oleosa aceptable para el paladar, es posible añadir a la suspensión acuosa por lo menos uno de los agentes endulzantes ya anteriormente descritos con anterioridad y/o por lo menos un agente saborizante. Una suspensión oleosa puede además contener por lo menos un agente de conservación lo que incluye sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.
- 30
- 35
- Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando conjuntamente por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un agente de dispersión y/o humectantes, por lo menos un agente de suspensión, y/o por lo menos un agente de conservación. Los agentes de dispersión, agentes humectantes, y agente de suspensión, adecuados, son como ya se describió con anterioridad. Los ejemplos de agentes de conservación incluyen sin limitación, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener por lo menos un excipiente, lo que incluye, sin limitación, por ejemplo, agentes endulzantes, agentes saborizantes y agentes colorantes.
- 40
- 45
- Puede prepararse una emulsión de por lo menos un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) puede estar constituida de ingredientes conocidos, de una manera conocida. La fase oleosa puede ser provista sin limitación, por ejemplo, por un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida, y sus mezclas. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante, también puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o con un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen sin limitación fosfátidos de presentación natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídrido de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitano; y los productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Es preferible que haya un emulsionante hidrofílico incluido junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, él o los emulsionantes con o sin el o los estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera juntamente con el aceite y la grasa constituye la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un agente de conservación y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para ser utilizados en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol estearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en el estado de la técnica.
- 50
- 55
- 60
- 65 Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser entregados, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Los ejemplos de formas

inyectables incluyen sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico, microemulsiones estériles de aceite en agua, y suspensiones acuosas u oleaginosas.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o  
 10 gránulos estériles utilizando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones destinadas a la administración oral o mediante la utilización de otros agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión, adecuados. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite  
 15 de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica de la farmacología. El ingrediente activo también puede ser administrado por inyección como una composición con vehículos portadores adecuados que incluyen solución salina, de dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®); solubilización con codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (por ejemplo, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro  
 20 de sodio isotónico. Además, convencionalmente se utilizan aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para esta finalidad puede utilizarse cualquier aceite blando fijo, lo que incluye los mono- o diglicéridos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido acético encuentran una utilización en la preparación de inyectables.

Puede prepararse una microemulsión inyectable de aceite en agua, por ejemplo: 1) disolviendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2)  
 25 combinando la fase acuosa que contiene la fórmula (I) con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación de manera de formar una microemulsión.

Puede prepararse una suspensión acuosa u oleaginosa de acuerdo con métodos ya conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, es posible preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxicos, parenteralmente aceptables, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y es posible preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión no tóxicos, aceptables, tal como por ejemplo, aceites estériles fijos estériles, por ejemplo, mono- o diglicéridos; y ácidos grasos, tales como por ejemplo, ácido oleico.

35 Los portadores, adyuvantes, y vehículos, farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen sin limitación: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de entrega de fármaco autoemulsionantes (SEDDS) tales como el d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, agentes tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como los Tweens, aceite de castor polietoxilado tal como CREMOPHOR® surfactant (BASF), u otras matrices de entrega poliméricas  
 40 similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido ascórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol  
 45 y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como la alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o sus derivados químicamente modificados tales como las hidroxiaquilciclodextrinas, que incluyen las 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse de manera ventajosa a efectos de reforzar la entrega de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

50 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden ser procesados de acuerdo con métodos convencionales de farmacología de manera de producir agentes de uso médico para ser administrados a pacientes, lo que incluyen seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como agentes de conservación, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente es posible preparar comprimidos y píldoras provistos de recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes o perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención, dependen de varios factores que incluyen la edad, peso corporal, sexo, condición médica del sujeto, tipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad, vía y frecuencia de la administración, y compuesto particular utilizado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar en términos amplios, pero se la puede determinar de manera rutinaria mediante métodos estándar. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre  
 60 aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente aun de entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de 1 a 4 dosis por día.

Otros regímenes de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por cada ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención son habitualmente combinados con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos pueden ser mezclados con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres celulósicos de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y seguidamente se los prepara en forma de comprimidos o cápsulas para su administración adecuada. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede estar provista en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier portador, adyuvante, y vehículo, farmacéuticamente aceptables.

#### UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen sin limitación la familia Tec de las cinasas, tales como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec, y sus mutantes.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a la modulación de la actividad de las cinasas, y particularmente con la inhibición selectiva de la actividad de la Btk. Tales afecciones incluyen las enfermedades mediadas por las células B en las que los niveles de las citocinas son moduladas como una consecuencia de la señalización intracelular.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a una o a ambas de las medidas de respuesta y de prevención, por ejemplo, medidas destinadas a inhibir o retardar la presentación de la enfermedad o trastorno, lograr una reducción total o parcial de los síntomas o estado de enfermedad, y/o para aliviar, ocasionar una mejoría, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de la Btk, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de las afecciones asociadas a las citocinas, lo que incluye sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerante, asma, enfermedad de injerto vs huésped y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y soriasis, trastornos destructivos de los huesos tales como la enfermedad de resorción de los huesos, osteoartritis, osteoporosis y trastornos de los huesos relacionados con mieloma múltiple, trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico, y shigellosis, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, infección por VIH, SIDA y retinitis de CMV.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen sin limitación: pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriátrica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, rubella, artritis, sinovitis aguda, enfermedad de las células  $\beta$  pancreáticas, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de los neutrófilos, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del anti-factor VIII, espondilitis anquilosante, myasthenia gravis, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociadas a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de la resorción de los huesos, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido de cicatrices, colitis ulcerante, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, shock séptico, y shigellosis; la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativas causada por lesión traumática, trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades virales que incluyen infección hepática aguda (lo que incluye Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C), infección por VIH y retinitis de CMV, SIDA., ARC o enfermedades malignas, y herpes, apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia y accidentes cardiovasculares, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión

cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock térmico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgar.

5 Preferentemente, la afección se selecciona entre colitis de Crohn y ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pénfigo vulgar y esclerosis múltiple o la afección se selecciona de lesión por reperfusión de isquemia, que incluye lesión por reperfusión de isquemia cerebral derivada de accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión de isquemia cardíaca derivada de infarto de miocardio o la afección es mieloma múltiple.

10 Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben El término de las proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), que también lleva la denominación de ciclooxigenasa 2 (COX 2). Por lo tanto, las afecciones adicionales asociadas a Btk incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolores causados por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden utilizarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones de lentivirus, 15 lo que incluye sin limitación el virus de anemia infecciosa de los equinos, o infecciones por retrovirus, lo que incluye el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovino, y el virus de inmunodeficiencia canino.

20 Cuando en el presente documento se utilizan las expresiones "condición asociada a Btk" o "trastorno o condición asociada a Btk", cada una de ellas está destinada a abarcar la totalidad de las afecciones anteriormente identificadas como si se repitiese en su totalidad, como también cualquier otra condición que sea afectada por la actividad de la Btk cinasa.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se la administra sola o en combinación para inhibir la Btk.

25 Una realización proporciona un método de fórmula (I) para uso en métodos para tratar tales afecciones asociadas a la Btk, que comprende administrar un sujeto que lo necesite por lo menos un compuesto de la fórmula (I). Puede administrarse una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar tales afecciones. Las afecciones asociadas a la Btk cinasa pueden ser trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, los que incluyen, sin limitación, el SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiples, ITP púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en Inglés), 30 gravis miastenia, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en Inglés), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis inmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Los métodos para tratar las afecciones asociadas a la Btk cinasa, pueden comprender administrar por lo menos un compuesto de la fórmula (I) sólo en combinación con cada uno y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar tales afecciones. Puede administrarse cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un compuesto de 40 la fórmula (I) y de otros agentes terapéuticos adecuados para tratar las afecciones. Por lo tanto, "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene también por objeto incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para tratar las afecciones asociadas a la Btk cinasa. Es preferible que la combinación de los compuestos sea una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, en: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), tiene lugar cuando el efecto (en este caso la inhibición de la Btk) por los compuestos, 45 cuando los mismos son administrados en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se los administra solos como un agente individual. Por lo general, un efecto sinérgico se demuestra con la mayor claridad en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede expresarse en términos de una menor citotoxicidad, un mayor efecto anti-Btk, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

50 Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen los corticosteroides, rolipram, calfofina, CSAID (fármacos anti inflamatorios supresores de citocinas), imidazo [1,2-a]quinoxalinas 4-sustituidas divulgados en la Patente US n.º. 4.200.750; Interleucina -10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como la deoxispergualina (DSG, por sus siglas en Inglés); los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; los esteroideos tales como la prednisona o dexametasona; 55 los agentes antivirales tales como abacavir; los agentes antiproliferantes tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); los fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; los inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como tenidap, los anticuerpos anti-TNF o el receptor de TNF soluble, y la rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o sus derivados.

60 Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se los utiliza en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinadas de alguna otra manera por la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente 65 con, o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también provee composiciones farmacéuticas capaces de tratar las afecciones asociados a la Btk cinasa, inclusive las afecciones

mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , como se describe con anterioridad.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos distintos de los descritos con anterioridad y pueden formularse, por ejemplo, utilizando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos, convencionales, como también aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para la administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, agentes de conservación, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica anterior de las formulaciones farmacéuticas.

Otra realización proporciona los compuestos de la fórmula (I) para su utilización en terapia. En la realización presente, el uso terapéutico puede incluir la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

Por lo tanto, la presente invención provee además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica anterior para la entrega de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una cantidad de factores que se hallan perfectamente dentro de los alcances de la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. Los mismos incluyen sin limitación el tipo y naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía prevista para la obtención de la composición; y la indicación terapéutica a la que se está apuntando. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos, tanto acuosos como no acuosos, como también una varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales portadores pueden incluir una cantidad de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, estando tales ingredientes activos incluidos en la formulación por varias razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., como es sabido por las personas expertas en el estado de la técnica. Pueden encontrarse descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables y adecuados, y de factores que intervienen en su selección, en varias fuentes disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>a</sup> Edición (1985).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe tratarse, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco que debe entregarse. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para afecciones cancerosas o precancerosas, a pesar de lo cual se consideran también otras formas de entrega. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o en forma de formulaciones líquidas, lo que incluye jarabes; por vía tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual, bucal, parenteral; tal como mediante inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intrasternales o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante spray de inhalación; por vía tópica tal como en la forma de una crema o de un ungüento por vía rectal tal como en forma de supositorios, o mediante liposomas. Pueden administrarse formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o para su liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede lograrse mediante composiciones farmacéuticas adecuadas, o en particular en el caso de una liberación prolongada, mediante dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Los ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Los ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir un carácter masivo, ácido alginico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un reforzador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica; comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de extensión, agentes de desintegración, diluyentes y lubricantes, conocidos en el estado de la técnica. Los compuestos inventivos también pueden entregarse por vía oral mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o secados por congelación. Los ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y ciclodextrinas. En las formulaciones también pueden incluirse excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles s (PEG); un excipiente para ayudar en la adhesión mucosal tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), sodio carboximetilcelulosa (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Los ejemplos de composiciones para la administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que

pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros agentes de conservación adecuados, promotores de la absorción para reforzar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización dispersión conocidos en la técnica.

5 Los ejemplos de composiciones para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que puede contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, o cualesquiera otros agentes de dispersión o humectación y suspensión, adecuados, lo que incluyen los mono- o diglicéridos sintéticos, y los ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

10 Los ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal de manera de liberar el fármaco.

15 La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por la persona experta, e incluye ejemplos de cantidades de dosificación para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; de 1-1000 mg/kg; de 1-50 mg/kg; de 5-250 mg/kg; de 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, por ejemplo, de 20 1 a 4 veces por día. Debe entenderse que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variar, y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la condición particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen 25 animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando en la presentación se utilice el término "paciente" dicho término tiene por objeto incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que sean afectados por la mediación de los niveles de la enzima Btk.

30 Ejemplos de los compuestos de la fórmula (I) como se especifican en la sección de "Ejemplos" a continuación, fueron ensayados en uno o varios de los ensayos descritos a continuación.

En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 10 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 10 nM, según se mide por el ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas. Con preferencia, 35 los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM. Otros compuestos preferidos inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1,0 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1,0 nM.

40 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia útil en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 250 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 250 nM. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana con valores de  $CI_{50}$  de 160 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 160 nM; y con valores de  $CI_{50}$  de 100 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 100 nM.

45 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

50 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.

55 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

60 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

65 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el

flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.

5 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

10 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

15 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.

20 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

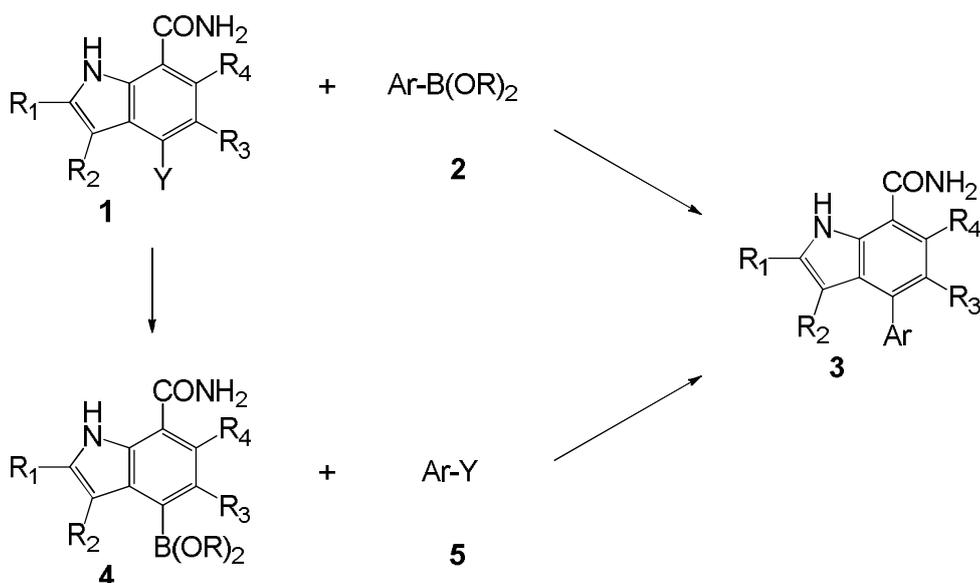
#### MÉTODOS DE PREPARACIÓN

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una cantidad de formas conocidas por el experto en la materia de las síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, juntos con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de ella como será apreciado por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por los expertos en la materia de las síntesis orgánicas que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o seleccionar un esquema de reacción de proceso particular respecto de otro, a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

40 Un experto en la materia reconocerá de las síntesis orgánicas que ciertos grupos funcionales presentes en los compuestos intermedios o en los compuestos de la fórmula (I), pueden ser inestables o, de otro modo, inapropiadas para algunas de las condiciones de reacción usadas para prepararlas o convertirlas en otros intermedios o los compuestos de la fórmula (I). En estos casos, los grupos funcionales se pueden proteger por conversión en grupos funcionales alternativos que son más estables o adecuados para las condiciones de reacción por emplear. Este grupo funcional protegido se puede volver a convertir en el grupo funcional original en una posterior etapa de la síntesis. Los ejemplos son la protección de un ácido carboxílico como un éster de carboxilato, la protección de una amina primaria o secundaria como un derivado de *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o derivado de benciloxicarbonilo (Cbz) o la protección de un nitrógeno de indol como un derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM). El uso de grupos protectores es bien conocido en la bibliografía; una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas para el experto entrenado es Wuts, P. et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley-Interscience (2006).

50 El compuesto 3 que representa ciertos compuestos de fórmula (I), se puede preparar usando métodos mostrados en el Esquema 1.

Esquema 1



Un compuesto de indolcarboxamida 1 sustituido, donde Y es un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, se puede hacer reaccionar con un compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 2, donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en la cual el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno de A, para proporcionar un compuesto 3. Esta reacción se puede llevar a cabo usando una base apropiada tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio o trifosfato de potasio y un catalizador adecuado tales como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) o cloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (II), en un disolvente adecuado tales como 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente con uno o varios codisolventes adecuados tales como agua o etanol. Tales reacciones de acoplamiento se conocen comúnmente como reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y se conocen bien en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Heravi, M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012) y referencias citadas en el mismo).

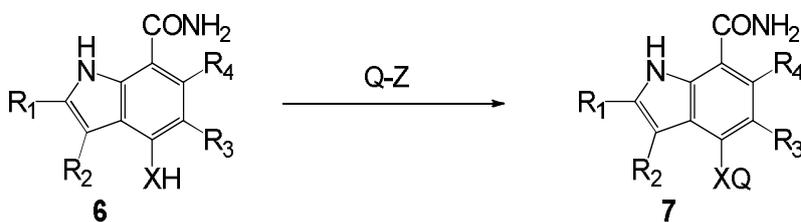
Alternativamente, un compuesto de indolcarboxamida sustituido 1 se puede convertir en el correspondiente compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 4 usando métodos bien conocidos en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001) y referencias citadas allí). Ejemplos de tales métodos son la reacción de un compuesto 1 con un reactivo tales como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) en presencia de una base tales como acetato de potasio y un catalizador adecuado tales como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido borónico 4. Alternativamente, la reacción del compuesto 1 donde Y es Br con un reactivo organometálico tales como butil-litio o cloruro de isopropilmagnesio, seguido por tratamiento con un éster de ácido bórico tales como trimetilborato o tri-isopropilborato, después seguido por hidrólisis del éster de ácido borónico resultante, puede proporcionar un compuesto de ácido borónico 4 (R = H). La reacción de un compuesto 4 con un compuesto adecuado 5, en donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en donde el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno de A e Y es un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, usando la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 3.

Un compuesto 2 se puede preparar a partir de un compuesto 5 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1.

Ciertos compuestos de la fórmula (I), representados por 7, se pueden preparar usando los métodos ilustrados en el Esquema 2.

35

Esquema 2



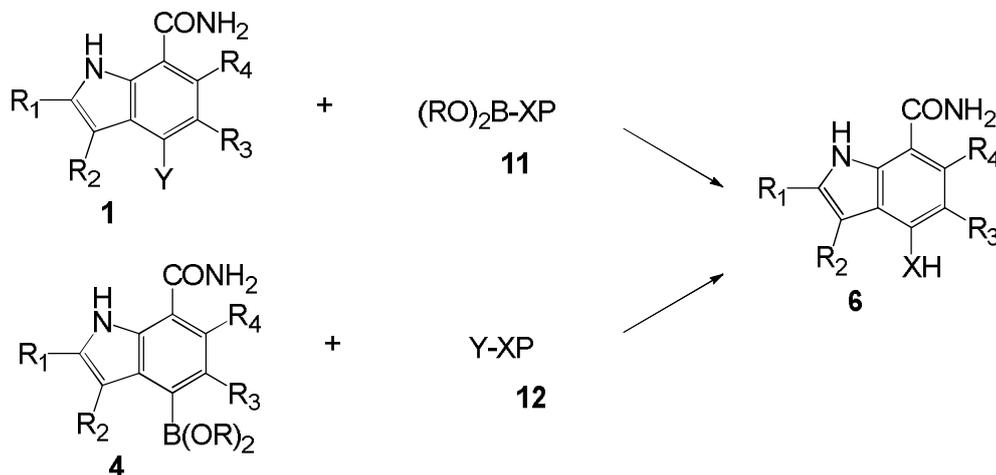
Estos métodos implican la reacción de un compuesto 6 que lleva una amina primaria o secundaria (es decir, donde XH representa un grupo A de la fórmula (I) donde  $Q_1$  está reemplazado por  $NHR_7$  o  $C(R_{10})_2NHR_7$  o donde  $Q_2$  está reemplazado por H) con un reactivo adecuado Q-Z, donde Q representa  $Q_2$ , un quinazolin-4-ilo o 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo opcionalmente sustituido o un precursor de tal grupo y Z representa un grupo saliente tales como Cl u OH, para proporcionar un compuesto 7, donde XQ representa uno de los grupos A de la fórmula (I) resultante de tal reacción. Tales reacciones de aminas son bien conocidas en la bibliografía. Un ejemplo de tal reacción es la acilación de la amina con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, usualmente realizada en un disolvente adecuado tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo o diclorometano, usualmente en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o una solución acuosa de una base inorgánica tales como hidróxido de sodio o carbonato de potasio. Alternativamente, se puede usar un disolvente como piridina, en cuyo caso el disolvente también puede servir como una base.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema 2 es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un ácido carboxílico usando cualquiera de una cantidad de reactivos de acoplamiento de amida bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (también conocido como BOP o reactivo de Castro), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (también conocido como HATU) o un reactivo tales como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (también conocida como DCC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (también conocido como EDC) en presencia de un correactivo tales como 1-hidroxibenzotriazol (también conocido como HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (también conocido como HOAT). Estas reacciones se llevan a cabo usualmente en un disolvente adecuado tales como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N'*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base apropiada tales como trietilamina o diisopropiletilamina.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema 2, que se puede usar para preparar un compuesto 7 donde Q es  $SO_2CH=CHR_{10}$ , es el tratamiento de la amina de un compuesto 6 con un cloruro de 2-cloroetansulfonilo adecuado, en un disolvente adecuado tales como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base tales como trietilamina o diisopropiletilamina. En este caso, se puede formar un intermedio 2-cloroetansulfonamida, que en presencia de base puede sufrir una pérdida de HCl para proporcionar la etensulfonamida deseada.

Ciertos compuestos intermedios 6 del Esquema 2 se pueden preparar usando métodos análogos a los mostrados en el Esquema 1, como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



La reacción de un compuesto 1 con un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 11 (donde XP es análogo a XH en el Esquema 2; P puede ser H o un grupo protector de amina adecuado como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), que son bien conocidos en la bibliografía como grupos protectores de aminas), usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad (Esquema 1), puede proporcionar el correspondiente compuesto 6 después de la eliminación del grupo protector P, de ser necesario. Si P en el compuesto 11 representa H, el compuesto 6 se puede obtener directamente.

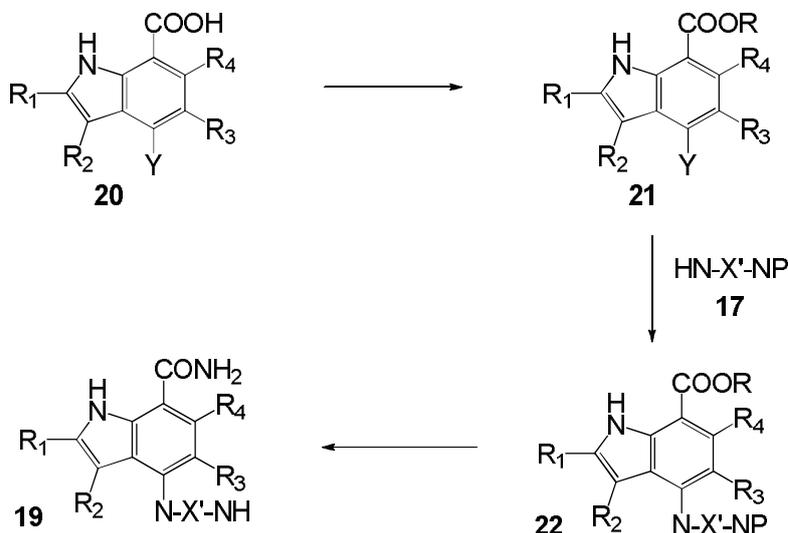
Por analogía a los métodos ilustrados en el Esquema 1, también se muestra un método alternativo para preparar el compuesto 6 del Esquema 2 en el Esquema 4. La reacción de un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 4 del Esquema 1 con un compuesto 12, donde Y es un grupo saliente adecuado tales como Br, Cl o trifluorosulfonilo, usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 6. Como se describió con anterioridad, P puede ser H o un grupo protector adecuado en

cuyo caso la desprotección puede proporcionar el compuesto 6.

También, un compuesto 11 se puede preparar a partir de un compuesto 12 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1 (Esquema 1).

5

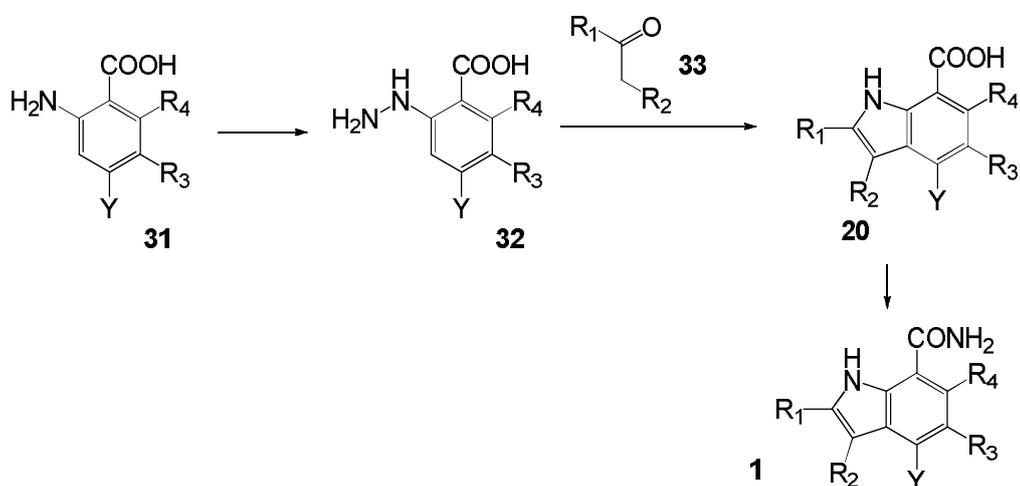
Esquema 7 (Referencia)



- 10 La conversión de un ácido carboxílico 20 en un éster 21, tales como un éster metílico (R = CH<sub>3</sub>) o éster etílico (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), se puede lograr usando métodos bien conocidos, como tratamiento con un catalizador ácido tales como ácido sulfúrico en un disolvente alcohólico adecuado tales como metanol o etanol. Usando el procedimiento de acoplamiento de Buchwald descrito para el Esquema 6, un compuesto 21 se puede convertir en un compuesto 22. El éster de ácido carboxílico de un compuesto 22 se puede convertir en la correspondiente amida, para dar un compuesto 19 (con la remoción del grupo protector P, de ser adecuado), usando métodos bien conocidos, tales como hidrólisis del éster usando una base apropiada tales como hidróxido de litio acuoso o hidróxido de sodio, opcionalmente en un codisolvente adecuado tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano. El ácido carboxílico 22 resultante (R=H) se puede convertir después en la amida 19 usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por conversión del ácido carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido por tratamiento con amoníaco; o por tratamiento del ácido carboxílico con amoníaco o cloruro de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento tales como dicitohexilcarbodiimida o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

25 Los compuestos 1 (ver Esquema 1) usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar usando los procedimientos mostrados en el Esquema 10.

Esquema 10

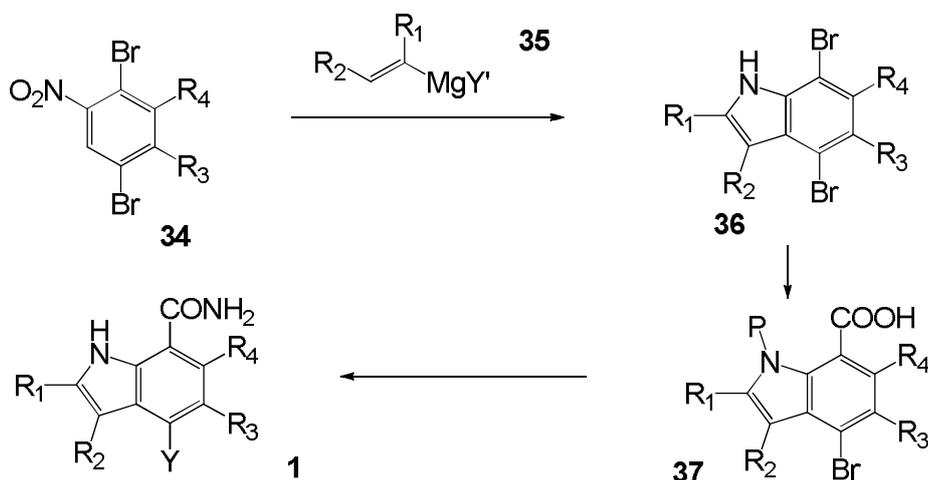


30

Un ácido 2-aminobenzoico sustituido 31 (conocido en la bibliografía o preparado usando procedimientos conocidos en la bibliografía) se puede convertir en el correspondiente ácido 2-hidrazinilbenzoico 32 como la sal de ácido clorhídrico usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por conversión en la correspondiente sal de diazonio por tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, seguido por reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de un compuesto 32 con una cetona apropiada 33 tales como 2-butanona o acetona, en un disolvente adecuado con un catalizador adecuado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluensulfónico o ácido trifluoroacético o ácido acético (en cuyo caso el disolvente también puede servir como el catalizador), puede proporcionar el correspondiente indol sustituido 20. Esta reacción se conoce comúnmente como la síntesis de indol de Fischer y es bien conocida en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Hughes, D., *Org. Prep. Proc. Int.*, 25:607 (1993)). Alternativamente, la síntesis de indol de Fischer se puede llevar a cabo en dos etapas consecutivas: una hidrazina 32 se puede hacer reaccionar con la cetona o aldehído 33 adecuados en condiciones apropiadas (tales como en un disolvente adecuado tales como etanol o tolueno, opcionalmente con un catalizador adecuado tales como ácido p-toluensulfónico) para formar una hidrazona intermediaria, que se puede aislar y después hacer reaccionar en condiciones apropiadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de zinc o tolueno con ácido trifluoroacético) para proporcionar un compuesto 20. El ácido carboxílico de un compuesto 20 se puede convertir en la carboxamida de un compuesto 1 usando los métodos descritos para la conversión de un compuesto 22 (R=H) en un compuesto 19 en el Esquema 7.

Un método alternativo para preparar un compuesto 1 se muestra en el Esquema 11.

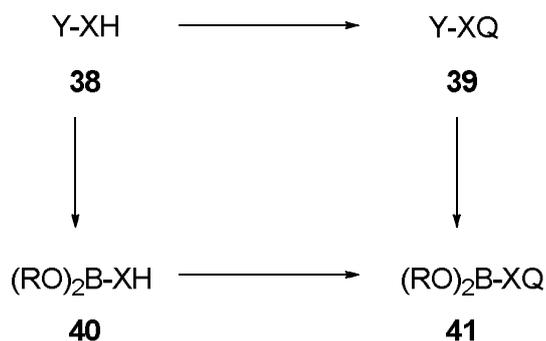
Esquema 11



Un dibromonitrobenzoceno 34 se puede tratar con un reactivo adecuado de organomagnesio vinílico 35 ( $Y' = Br$  o  $Cl$ ) para proporcionar un indol sustituido 36. Este método, comúnmente denominado la síntesis de indol de Bartoli, es bien conocido en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Bartoli, G. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30:2129 (1989) y Dobson, D. et al., *Synlett*, 79 (1992)). Un compuesto 36 se puede convertir en el correspondiente compuesto 37 ( $P = H$ , un compuesto 20 de los Esquemas 7 y 9) por tratamiento con un reactivo de organolitio adecuado tales como *n*-butil-litio en un disolvente adecuado tales como tetrahidrofurano, seguido por tratamiento con dióxido de carbono, después con un ácido acuoso para neutralizar la sal de carboxilato intermediaria. Opcionalmente, el nitrógeno de indol de un compuesto 36 se puede proteger usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por alquilación con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo para proporcionar el correspondiente derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), seguido por conversión en el correspondiente ácido carboxílico 37 ( $P = SEM$ ) como se describió. El ácido carboxílico de un compuesto 37 se puede convertir después en la carboxamida de un compuesto 1, usando los métodos descritos para esta transformación en el Esquema 7. Si la carboxamida así obtenida se deriva a partir de un compuesto 37 donde  $P$  es un grupo protector, la desprotección usando métodos adecuados conocidos en la bibliografía puede proporcionar después un compuesto 1.

Como se muestra en el Esquema 12, un compuesto 38 se puede convertir en un compuesto 39, que es un ejemplo de un compuesto 2 del Esquema 1. Análogamente, un compuesto 40 se puede convertir en un compuesto 41, que es un ejemplo de un compuesto 5 del Esquema 1.

Esquema 12



En el Esquema 12, Y representa un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfonilo; (RO)<sub>2</sub>B representa un ácido borónico o éster de ácido borónico; y XH representa un grupo A de la fórmula (I) unido con el resto de indol de la fórmula (I) por medio de un enlace con un anillo benceno o piridina de A pero donde Q<sub>1</sub> (si está presente) está reemplazado por NHR<sub>7</sub> o C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub> o Q<sub>2</sub> (si está presente) está reemplazado por H; y Q representa un grupo Q<sub>2</sub>, C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sub>6</sub>), C(O)(cicloalquilo C3-6 sustituido con R<sub>6</sub>), diclorotriazinilo o quinazolin-4-ilo sustituido con R<sub>6</sub>. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 39 y la conversión de un compuesto 40 a un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los mismos métodos descritos para las transformaciones análogas de un compuesto 6 en un compuesto 7 en el Esquema 2. Además, la conversión de un compuesto 38 en un compuesto 40 y la conversión de un compuesto 39 en un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los métodos descritos para la transformación de un compuesto 1 en un compuesto 4 en el Esquema 1.

Otros ejemplos de los compuestos 2 y 5 del Esquema 1 y de los compuestos 11 y 12 del Esquema 4, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar usando métodos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, la patente U. S. No. 8,084,620 describe la preparación de una cantidad de tales compuestos útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo A con el anillo indol. En algunos casos, la rotación impedida puede ser tal que dos isómeros alrededor de este enlace, conocida como atropisómeros, se puede aislar como compuestos separados los cuales son estables a la interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. Los casos en donde se puede observar esta rotación obstaculizada son los casos en donde A es, por ejemplo, un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo sustituido, un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ilo sustituido, un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo sustituido, un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-ilo sustituido o un grupo 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-ilo sustituido. En estos casos, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar en forma racémica o escalémica y los dos atropisómeros se pueden separar usando métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Del mismo modo, un compuesto 6 de los Esquemas 2 y 4 también puede exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo XH con el anillo indol y se puede aislar como compuestos separados los cuales son estables que son estables a interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. Los casos en donde se puede observar esta rotación obstaculizada son casos en donde XH es, por ejemplo, un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo opcionalmente sustituido, un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ilo opcionalmente sustituido, un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo opcionalmente sustituido, un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-ilo opcionalmente sustituido, o un grupo 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-ilo opcionalmente sustituido. En estos casos, el compuesto 6 se puede preparar en forma racémica o escalémica como se muestra en el Esquema 4 y los dos atropisómeros de 6 se pueden separar usando los métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral. Un atropisómero enantiomérico separado se puede convertir después en un enantiómero simple de un compuesto 7, que representa ciertos compuestos de la fórmula (I), como se muestra en el Esquema 2.

En algunos casos, cuando la conversión de un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio o un compuesto de la fórmula (I) requiere más de una reacción sintética, se puede cambiar el orden de las etapas individuales. Un ejemplo se muestra en el Esquema 12. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión de la amina del compuesto 38 en la amina sustituida de un compuesto 39, seguido por (2) conversión del grupo Y del compuesto 39 en el ácido borónico o éster de ácido borónico del compuesto 41. Alternativamente, la misma conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión del grupo Y del compuesto 38 en el ácido borónico o éster de ácido borónico de un compuesto 40, seguido por (2) conversión de la amina del compuesto 40 en la amina sustituida del compuesto 41. Tales casos serán reconocidos por un experto en la materia de las síntesis orgánicas.

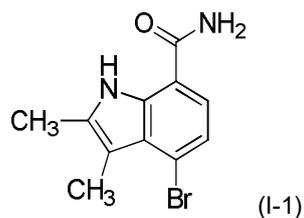
## Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usadas en estos Ejemplos y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos no pretenden ser limitativos, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en estos Ejemplos, si no se preparan por medio de un procedimiento descrito en el presente documento, son asequibles en el comercio o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención también se define en los siguientes Ejemplos. Se ha de entender que los Ejemplos se dan sólo de modo ilustrativo. De la discusión anterior y los Ejemplos, un experto en la materia puede determinar las características esenciales de la invención, y sin apartarse del alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos establecidos a continuación, sino más bien definidos por las reivindicaciones anexas.

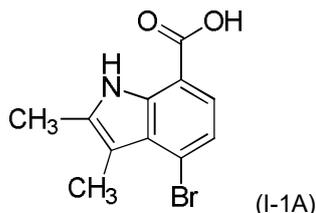
En los ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere en general a la remoción de la mayor cantidad de agua residual de una solución en un disolvente orgánico usando sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio, seguido por filtración y remoción del disolvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura apropiada para preparar la estabilidad del material). La cromatografía en columna se realizó en general usando la técnica de cromatografía flash (Still, W. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)) o con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o mezcla de disolventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alta presión (HPLC) se realizó usando una columna en fase inversa (aguas SunFire C<sub>18</sub>, Waters XBridge C<sub>18</sub>, PHENOMENEX® Axia C<sub>18</sub>, YMC S5 ODS, o similares) de un tamaño adecuado a la cantidad de material separado, en general eluyendo con un gradiente de mayor concentración de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene el 0,05 % o el 0,1 % ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una tasa de elución apropiada para el tamaño de la columna y la separación por lograr. La cromatografía líquida supercrítica (SFC), una forma de HPLC en fase normal usando una fase móvil que contiene fluido de CO<sub>2</sub> super- o subcrítico y modificadores orgánicos polares tales como alcoholes, se usó para separar los compuestos quirales (White, C. et al., *J. Chromatography A*, 1074:175 (2005)). La separación quiral SFC de enantiómeros o diastereómeros se realizó usando las condiciones descritas para los casos individuales. Los datos de espectros de masa se obtuvieron por cromatografía líquida-espectrometría de masa usando ionización por electronebulización. Los nombres químicos se determinaron usando CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

	AcCN	acetonitrilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
35	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
	DCM	diclorometano
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora(s)
45	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
50	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris-(dibencilidenacetona)dipaladio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
	TFA	ácido trifluoroacético
55	THF	tetrahidrofurano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	g	gramo(s)
	ml	mililitro(s)
	μl	microlitro(s)
60	mmol	milimol(es)

Intermedio 1 4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



Intermedio 1A: ácido 4-Bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico



5

Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico [preparada de acuerdo con la patente U. S. n.º 8.084.620, intermedio 46-1, Etapa 1] (5,87 g, 21,9 mmol) en ácido acético (73 ml) a 75 °C se trató con 2-butanona (9,8 ml, 110 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo oscuro. El residuo se suspendió en EtOAc y el material insoluble se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió otra vez en EtOAc. El sólido adicional se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos sólidos se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (4,63 g, 79 % de rendimiento). CLEM (M+H)<sup>+</sup> *m/z* 268, 270. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29-12,97 (m, 1H) 10,87 (s a, 1H) 7,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,20 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,36 (s, 3H).

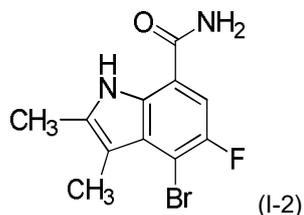
15

Intermedio 1:

Una mezcla de ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico (4,63 g, 17,3 mmol), EDC (4,97 g, 25,9 mmol) y HOBT (3,44 g, 22,5 mmol) en THF (276 ml) y DCM (69 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (5,38 ml, 138 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (3,34 g, 72 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,48-7,31 (m, 2H) 7,14 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 2,39 (d, *J*=0,4 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H).

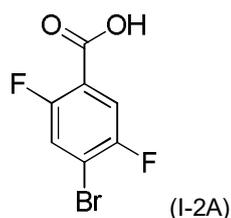
25

Intermedio 2 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



30

Intermedio 2A: ácido 4-Bromo-2,5-difluorobenzoico



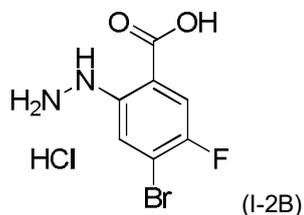
35

Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (640 mg, 2,35 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona se trató gota a gota con *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos (1,04 ml, 2,59 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después se trató con un trozo de hielo seco. El baño enfriamiento se removió después de 5 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentaba hasta temperatura

ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso 1 M, se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico en forma de un sólido blanco (297 mg, 53 % de rendimiento).

5

Intermedio 2B: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico



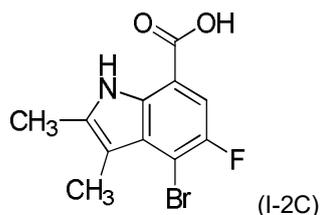
10 Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2,50 g, 10,6 mmol) e hidrazina (3,81 ml, 121 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinone (2 ml) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M vigorosamente agitado (400 ml) que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 ml) y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color amarillo (1,88 g, 71 % de pureza, 44 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

15

Síntesis alternativa de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico:

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10,0 g, 42,7 mmol) en una mezcla de HCl acuoso al 37 % (42,7 ml) y agua (14,3 ml), enfriada con un baño de NaCl-hielo, se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (3,24 g, 47,0 mmol) en agua (15,7 ml). Cuando la adición estaba completa, la mezcla se agitó durante 30 min más. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (28,9 g, 128 mmol) en HCl acuoso al 37 % (27,5 ml). El baño enfriamiento se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró y el precipitado recolectado se lavó bien con agua y se secó durante la noche a presión reducida. El sólido recolectado se trituró con MeOH con sonicación y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con DCM. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó y los 2 lotes de precipitado se combinaron para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido blanco (5,37 g, 44 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  249, 251 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Intermedio 2C: ácido 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico



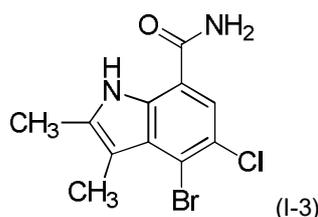
35 Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (1,00 g, 3,50 mmol) en ácido acético (11,7 ml) se trató con 2-butanona (1,26 ml, 14,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 min, formando una solución marrón, después también se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió en EtOAc, formando un precipitado adicional que se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos precipitados recolectados se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (0,515 g, 51 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  286, 288 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,84-12,75 (m, 1H) 10,96 (s, 1H) 7,45 (d, *J*=9,7 Hz, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,37 (s, 3H).

45 Intermedio 2:

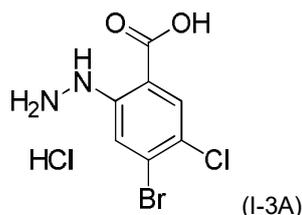
Si siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 75 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  285, 287 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,62-7,44 (m, 2H) 2,39 (s, 3H) 2,35 (s, 3H).

50

Intermedio 3 4-Bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



Intermedio 3A: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico

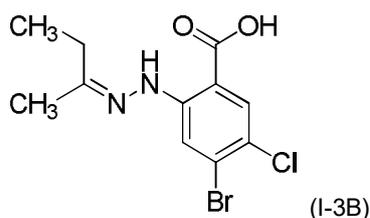


5

De acuerdo con el procedimiento alternativo usado para la preparación de sal de HCl de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [intermedio 2B], el ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico se convirtió en clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico en 39 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  265, 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (a, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,58 (s, 1H).

10

Intermedio 3B: ácido 4-Bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico



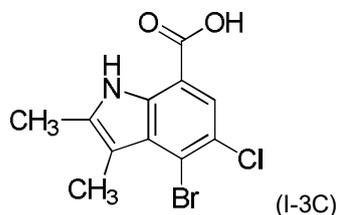
15

Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico (1,50 g, 4,97 mmol) en ácido acético (16,6 ml) se trató a temperatura ambiente con 2-butanona (1,34 ml, 14,9 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite hasta 75 °C durante 30 min, después se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico en forma de un sólido de color amarillo (0,574 g, 36 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  319, 321, 323 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59 (s a, 1H) 10,66 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,82 (s, 1H) 2,33 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H) 1,89 (s, 3H) 1,09 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

20

Intermedio 3C: ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico

25



Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico (0,574 g, 1,80 mmol) y TFA (1,11 ml, 14,4 mmol) en tolueno (4,6 ml) se calentó a 90 °C. Después de 21 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color oscuro (0,373 g, 69 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  302, 304, 306 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (s a, 1H), 11,06 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,37 (s, 3H).

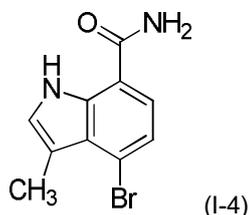
30

35 Intermedio 3:

Si siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida en 82 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  301, 303, 305 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H) 8,13 (s a,

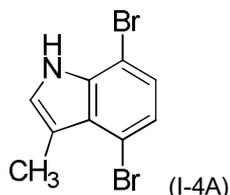
1H) 7,76 (s, 1H) 7,51 (s a, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,36 (s, 3H).

Intermedio 4 4-Bromo-3-metil-1H-indol-7-carboxamida



5

Intermedio 4A: 4,7-Dibromo-3-metil-1H-indol

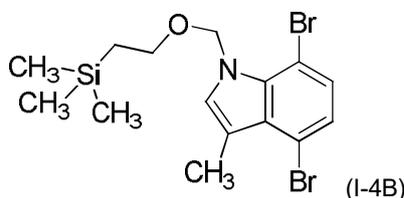


10

Una solución de 1,4-dibromo-2-nitrobenzoceno (4,60 g, 16,4 mmol) en THF (66 ml) enfriada a -78 °C se trató durante 10 min con bromuro de (E)-prop-1-enilmagnesio 0,5 m en THF (98,2 ml, 49,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml), después con agua y HCl acuoso 1 M (hasta pH aproximadamente 1-2), después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-25 %), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1H-indol (1,75 g, 37 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (1 H, s a), 7,16 (2 H, s), 7,09 (1 H, s), 2,57 (3 H, d, J=1,1 Hz).

15

20 Intermedio 4B: 4,7-Dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol

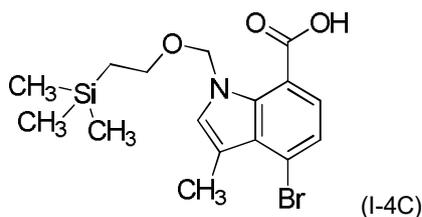


25

Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,254 g, 6,36 mmol) en THF (18,4 ml), enfriado a 0 °C, se trató en porciones con una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1H-indol (1,75 g, 6,06 mmol) en THF (1,8 ml), después con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,19 ml, 6,06 mmol). La mezcla se volvió una solución amarilla clara que se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla después se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-5 %), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol en forma de un aceite amarillo claro (2,4 g, 95 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 417, 419, 421 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,16 (m, 1H) 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99 (d, J=0,9 Hz, 1H) 5,79 (s, 2H) 3,50 (dd, J=8,6, 7,7 Hz, 2H) 2,53 (d, J=0,9 Hz, 3H) 0,92-0,86 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

30

35 Intermedio 4C: ácido 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxílico



35

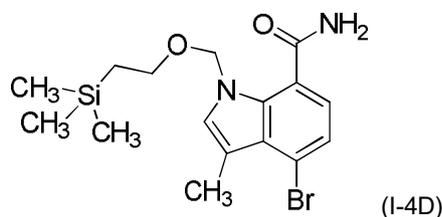
Una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol (2,30 g, 5,49 mmol) en THF (27,4 ml) a -78 °C se trató con 2,5 m de *n*-butil-litio en hexanos (2,33 ml, 5,82 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, después se burbujeó con dióxido de carbono durante 15 min. La mezcla después se calentó hasta temperatura

40

ambiente, se agitó durante 4 h y se trató con agua. El pH se ajustó a 2-3 con HCl acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico en bruto en forma de un aceite marrón (2,0 g, 95 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

5

Intermedio 4D: 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida con un 36 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  405, 407 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,37 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H) 7,26 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H) 7,11 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H) 5,57 (s, 2H) 3,25 (dd,  $J=8,7, 7,6$  Hz, 2H) 2,47 (d,  $J=0,9$  Hz, 3H) 0,77-0,71 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

15

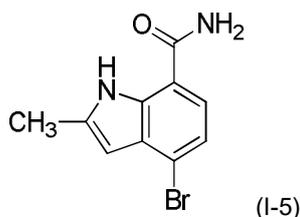
Intermedio 4:

Una solución de 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,72 g, 1,88 mmol), fluoruro de tetra-*n*-butilamonio 1,0 M en THF (5,63 ml, 5,63 mmol) y etilendiamina (0,761 ml, 11,3 mmol) en DMF (9,4 ml) se calentó a 45 °C durante 4 días. Se añadió más fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 5 días, se añadió más etilendiamina (4,0 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-60 %), para proporcionar 4-bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,35 g, 74 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  253, 255 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,24 (s a, 1H) 7,32-7,29 (m, 3H) 7,22-7,18 (m, 1H) 7,15 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H) 2,60 (d,  $J=1,1$  Hz, 3H).

20

Intermedio 5 4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

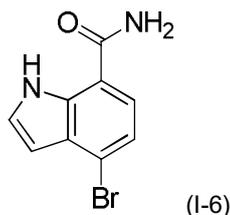
30



4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermedio 4 pero sustituyendo el cloruro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio por cloruro de prop-1-en-2-ilmagnesio. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,18 (s a, 1H) 8,04 (s a, 1H) 7,49 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 7,40 (s a, 1H) 7,20 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,16 (dd,  $J=2,2, 0,9$  Hz, 1H) 2,44 (d,  $J=0,4$  Hz, 3H).

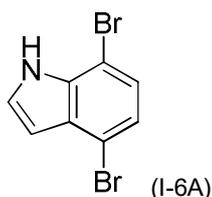
35

Intermedio 6 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida



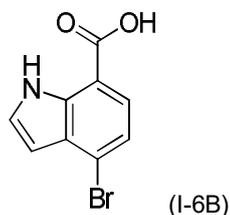
40

Intermedio 6A: 4,7-Dibromo-1*H*-indol



5 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 4A pero sustituyendo bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio por bromuro de vinilmagnesio, 1,4-dibromo-2-nitrobenzoceno se convirtió en 4,7-dibromo-1*H*-indol en forma de un aceite marrón en 47 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s a, 1H) 7,54 (t, *J*=2,9 Hz, 1H) 7,30-7,24 (m, 1H) 7,22-7,16 (m, 1H), 6,53 (dd, *J*=3,1, 2,0 Hz, 1H).

Intermedio 6B: ácido 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxílico

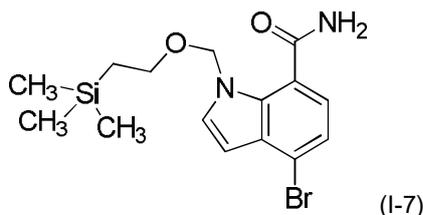


10 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 4C, 4,7-dibromo-1*H*-indol se convirtió en ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico en 82 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 238, 240 (M-H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,22 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H) 7,66 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,49-7,47 (m, 1H) 7,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*=3,1, 2,2 Hz, 1H).

Intermedio 6:

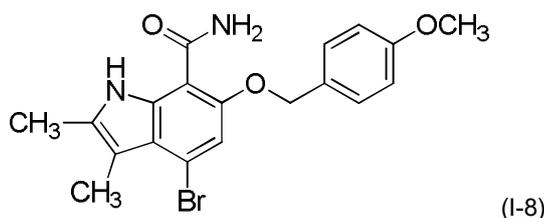
20 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida en 71 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 239, 241 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,44 (s a, 1H) 8,11 (s a, 1H) 7,62 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,49-7,41 (m, 2H) 7,30 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*=3,1, 2,0 Hz, 1H).

25 Intermedio 7 4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida

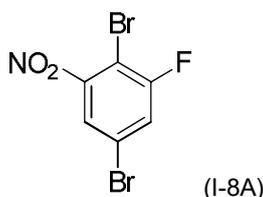


30 Siguiendo los procedimientos usados en las etapas B a D de la preparación del intermedio 4, el 4,7-dibromo-1*H*-indol (intermedio 6A) se convirtió en 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido. Espectro de masas *m/z* 369, 371 (M+H)<sup>+</sup>, 391, 393 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H) 7,64 (d, *J*=3,3 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,33 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,20 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=3,3 Hz, 1H) 5,68 (s, 2H) 3,30 (s, 2H) 3,29-3,24 (m, 2H) 0,82-0,69 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

35 Intermedio 8 4-Bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

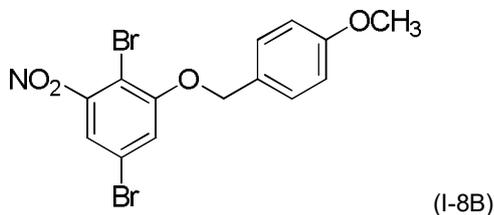


Intermedio 8A: 2,5-Dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzoceno



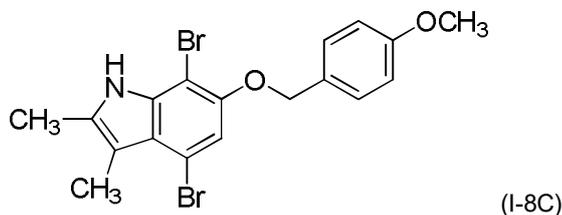
Una mezcla de bromuro de cobre (II) (0,713 g, 3,19 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,556 ml, 4,68 mmol) en acetonitrilo (5,67 ml) se calentó a 60 °C durante 10 min, después se trató gota a gota con una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (0,500 g, 2,13 mmol) en acetonitrilo (8,51 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (5 %), para proporcionar 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzene en forma de un sólido de color blanquecino (0,534 g, 84 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (t, J=2,0 Hz, 1H) 8,15 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H).

Intermedio 8B: 2,5-Dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzene



Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,637 g, 15,9 mmol) en THF (76 ml) se trató con (4-metoxifenil)metanol (1,89 g, 13,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzene (3,40 g, 11,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron agua y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó en EtOAc-hexanos para proporcionar un sólido de color amarillo (0,879 g). El filtrado de la recolección del sólido se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente gradual de 5-20 %) para proporcionar, después de cristalización en EtOAc-hexanos, sólido de color amarillo adicional (0,536 g). El filtrado se combinó con material impuro adicional recuperado del efluente de cromatografía en columna y la cristalización se repitió 3 veces, dando sólidos amarillos adicionales. Todos los sólidos se combinaron para proporcionar 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzene (2,28 g, 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1H) 7,74 (d, J=2,2 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,8 Hz, 2H) 5,26 (s, 2H) 3,78 (s, 3H).

Intermedio 8C: 4,7-Dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1H-indol

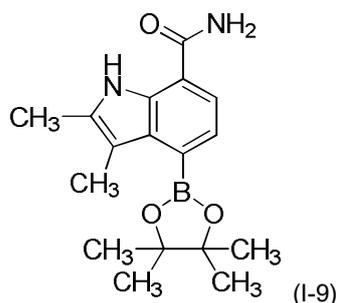


Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 4A, pero sustituyendo el bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio por bromuro de (*E*)-but-2-en-2-ilmagnesio, el 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzene se convirtió en 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1H-indol en 44 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 438, 440, 442 (M-H)<sup>+</sup>.

Intermedio 8:

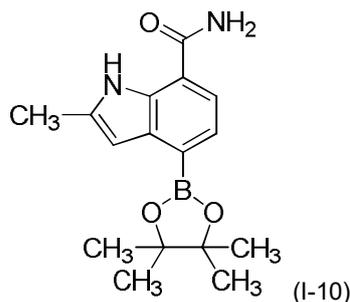
Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 4B en el intermedio 4D, el 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1H-indol se convirtió en 4-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas *m/z* 403, 405 (M-H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H) 7,71 (s a, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,6 Hz, 2H) 5,22 (s, 2H) 3,77 (s, 3H) 2,35 (s, 3H) 2,30 (s, 3H).

Intermedio 9 2,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



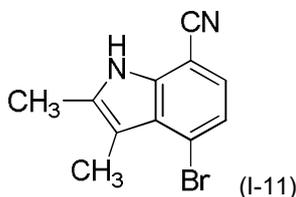
5 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (0,79 g, 2,96 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,751 g, 2,96 mmol), acetato de potasio (0,581 g, 5,91 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,121 g, 0,148 mmol) en 1,4-dioxano (9,9 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 2-3 min, después se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con una mezcla de THF y EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexano (gradiente de 20-40 %), para proporcionar 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo amarillo (0,798 g, 69 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 315 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s a, 1H) 7,48 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) 7,27 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 5,88 (s a, 2H) 2,43 (s, 3H) 2,39 (d, *J*=0,4 Hz, 3H) 1,44 (s, 12H).

15 Intermedio 10 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



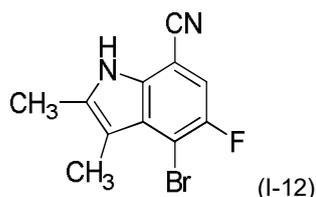
20 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 9, 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 5] se convirtió en 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida con el 68 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (s a, 1H) 8,03 (s a, 1H) 7,53 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,37 (s a, 1H) 7,33 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J*=2,2, 0,9 Hz, 1H) 2,44 (d, *J*=0,7 Hz, 3H) 1,33 (s, 12H).

25 Intermedio 11 4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo



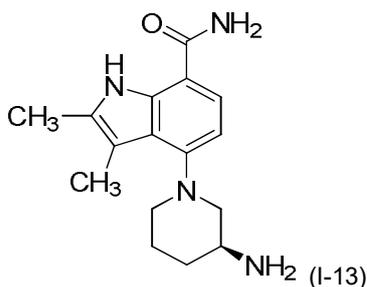
30 Una suspensión de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (5,65 g, 21,2 mmol) en THF (151 ml) se trató lentamente con oxicluro de fósforo (13,8 ml, 148 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, después se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. El filtrado orgánico se concentró y el residuo se suspendió en agua. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. Los dos precipitados  
35 juntos proporcionan 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (4,68 g, 89 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 249, 251 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s a, 1H) 7,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,26 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,34 (s, 3H).

40 Intermedio 12 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo



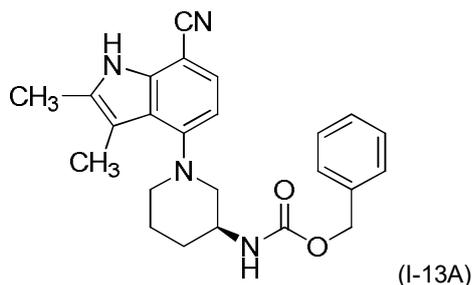
5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 11, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 2] se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo con el 56 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  267, 269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 13 (Referencia) (*S*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



10

Intermedio 13A: (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (*S*)-bencilo



15 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] (2,50 g, 10,0 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo (2,47 g, 10,5 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,312 g, 0,502 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,460 g, 0,502 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,58 g, 14,1 mmol) en 1,4-dioxano (143 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con THF, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 15-30 %), para proporcionar (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,13 g, 53 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  403 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,43 (s, 1H) 7,40-7,26 (m, 7H), 6,62 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 5,08-4,94 (m, 2H) 3,79-3,65 (m, 1H) 3,41 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H) 3,20 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H) 2,60 (t,  $J=10,7$  Hz, 1H) 2,43-2,16 (m, 7H) 1,92 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H) 1,86-1,78 (m, 1H) 1,71 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H) 1,40-1,26 (m, 1H).

20

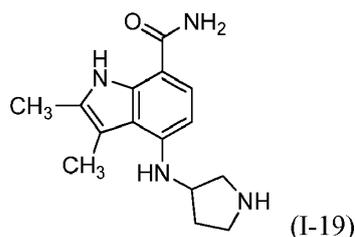
25

Intermedio 13:

30 Una suspensión de (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1,69 g, 3,44 mmol) en 80 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso (11,3 ml, 172 mmol) se calentó a 60 °C. Después de 2,5 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, después se vertió en hielo. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9-10 con KOH acuoso concentrado. La mezcla resultante se extrajo con 3:1 cloroformo-isopropanol. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color pardo (1,66 g, 50 % de pureza, 99 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. Espectro de masas  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

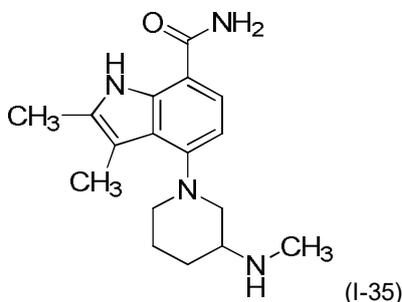
35

Intermedio 19 (Referencia) (*RS*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

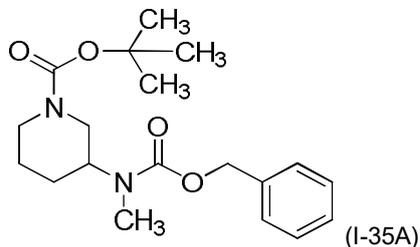


5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*RS*)-bencilo, se convirtió 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [Intermedio 11] en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  273 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 7,77-7,49 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,05 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,11 (dd, *J*=11,0, 6,1 Hz, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,78 (dd, *J*=11,9, 3,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,67 (d, *J*=5,5 Hz, 1H).

10 Intermedio 35 (Referencia) (*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

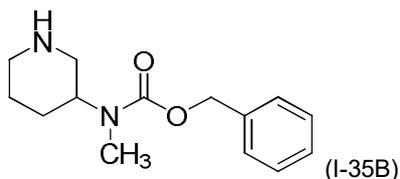


15 Intermedio 35A: 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo



20 Una solución de 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (1,60 g, 7,47 mmol) y DIEA (1,57 ml, 8,96 mmol) en DCM (29,9 ml) se enfrió hasta 0 °C y lentamente se trató con cloroformiato de bencilo (1,08 ml, 7,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (2,56 g, 98 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  371 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,29 (m, 5H) 5,16 (s, 2H) 4,21-3,81 (m, 3H) 2,87 (s, 3H) 2,76 (t, *J*=10,9 Hz, 1H) 2,56 (t, *J*=11,9 Hz, 1H) 1,85 (d, *J*=12,3 Hz, 1H) 1,78-1,70 (m, 1H) 1,66-1,60 (m, 1H) 1,45 (s a, 10H).

25 Intermedio 35B: metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo



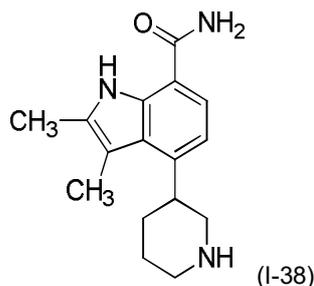
30 Una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (2,56 g, 7,34 mmol) en DCM (14,7 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2,80 ml, 36,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró. El residuo se dividió en NaOH acuoso 1 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo en forma de un aceite amarillo claro (1,71 g, 94 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  249 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

35

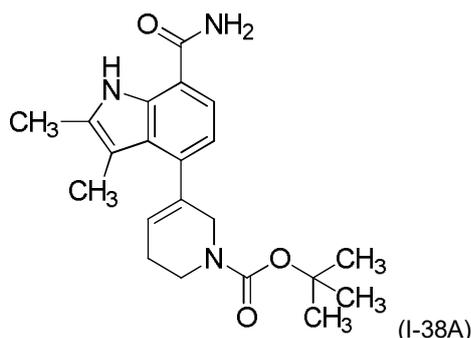
Intermedio 35:

5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo por metil(piperidin-3-il)carbamato de (RS)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (RS)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas *m/z* 301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,60 (s, 1H) 7,81 (s a, 1H) 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,10 (s a, 1H), 6,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) 2,70 (s a, 1H) 2,59 (s a, 1H) 2,37-2,29 (m, 10H) 1,97 (d, *J*=10,4 Hz, 1H) 1,89 (s, 3H) 1,81-1,65 (m, 2H) 1,13 (s a, 1H).

10 Intermedio 38 (Referencia) (RS)-2,3-Dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

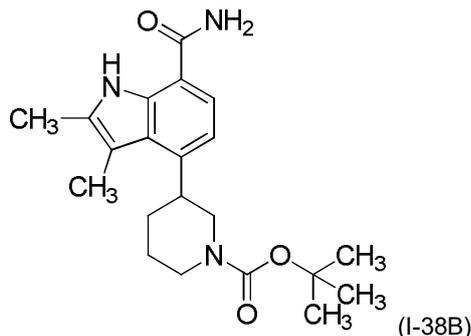


15 Intermedio 38A: 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



20 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (175 mg, 0,655 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (203 mg, 0,655 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (32,1 mg, 0,039 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 mg, 1,97 mmol). La mezcla se selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C. Después de 15 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (174 mg, 69 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 370 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,69 (s, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,50 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,23 (s a, 1H), 6,75 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H) 3,62-3,56 (m, 2H) 2,40-2,29 (m, 5H) 2,13 (s, 3H) 1,97-1,87 (m, 2H) 1,55-1,31 (m, 9H).

30 Intermedio 38B: (RS)-3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



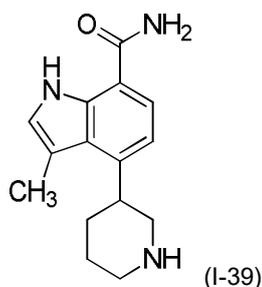
Una mezcla de 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (94 mg,

0,254 mmol), DMF (1 ml) y MeOH (5 ml) se trató con paladio sobre carbón (94 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 20 h, se añadió paladio sobre carbón adicional (94 mg) y la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno se continuó durante un total de 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera y LiCl acuoso al 10 %, se secó y se concentró para proporcionar 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (72,5 mg, 73 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  372 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,66 (s, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,51 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,22 (s a, 1H), 6,87 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 4,15-4,06 (m, 1H) 3,50-3,38 (m, 1H) 2,93-2,73 (m, 2H) 2,60 (s, 6H) 1,96-1,88 (m, 1H) 1,86-1,67 (m, 2H) 1,61-1,47 (m, 1H) 1,40 (s, 9H) 1,28-1,21 (m, 1H).

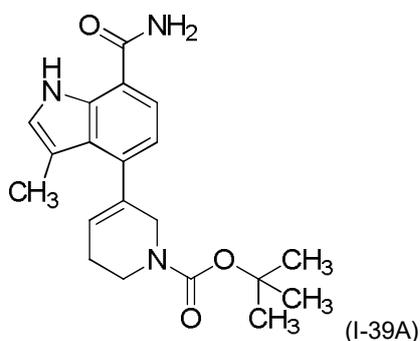
Intermedio 38:

Una solución de 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il) piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (74 mg, 0,179 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA en forma de un sólido de color amarillo (76 mg, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas  $m/z$  272 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72 (s, 1H) 7,93 (s a, 1H) 7,54 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,27 (s a, 1H), 6,89 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 3,86-3,75 (m, 1H) 3,35 (d, *J*=11,9 Hz, 2H) 3,27-3,13 (m, 1H) 3,03-2,84 (m, 1H) 2,41-2,32 (m, 6H) 1,93 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 1,88-1,70 (m, 2H) 1,30-1,22 (m, 1H) 0,95 (d, *J*=7,0 Hz, 1H).

Intermedio 39 (Referencia) (*RS*)-3-Metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

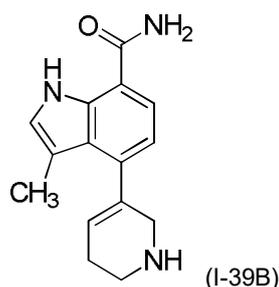


Intermedio 39A: 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 38A, 4-bromo-3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 4] se convirtió en 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 53 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42-7,27 (m, 1H) 7,16-7,03 (m, 1H), 6,97-6,73 (m, 2H) 3,75-3,59 (m, 2H) 2,43 (s a, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,02 (s a, 2H) 1,54-1,37 (m, 9H).

35 Intermedio 39B: 3-Metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

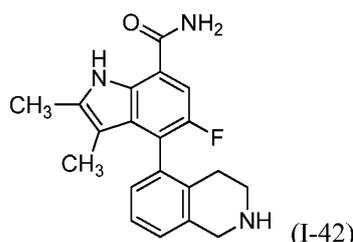


5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 38 a partir del intermedio 38B, seguido por neutralización de la sal de TFA resultante, 3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo se convirtió en 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida en 93 % de rendimiento. Espectro de masas  $m/z$  256 (M+H)<sup>+</sup>.

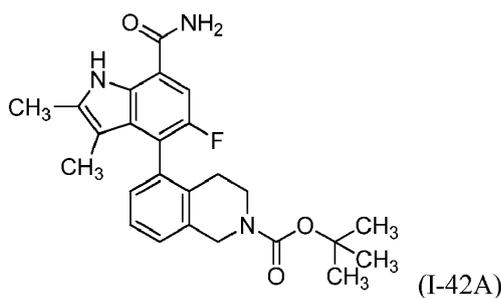
Intermedio 39:

10 Una solución de 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (20 mg, 0,078 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con paladio sobre carbón (8,3 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanco (20 mg, 99 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  258 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Intermedio 42 (*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida



20 Intermedio 42A: (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



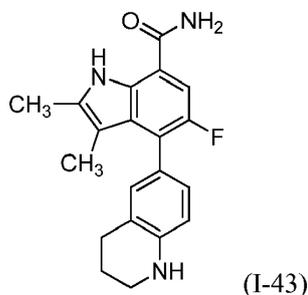
25 Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [Intermedio 2] (0,200 g, 0,701 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,302 g, 0,842 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso 2 M (1,05 ml, 2,10 mmol) y THF (4 ml) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,023 g, 0,035 mmol) y la mezcla se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0,307 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas  $m/z$  438 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Intermedio 42:

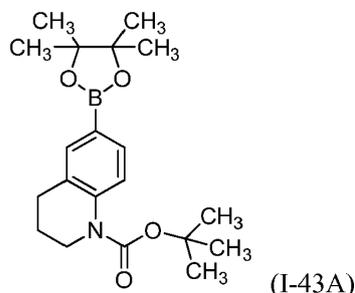
Una mezcla de (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,312 g, 0,713 mmol) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso 1,5 M y salmuera,

se secó y se concentró para proporcionar (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color naranja (0,241 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas  $m/z$  338 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5 Intermedio 43 sal de TFA de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



10 Intermedio 43A: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

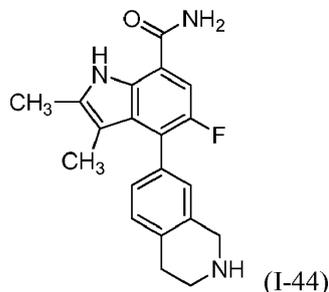


15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Intermedio 9, se convirtió 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %. Espectro de masas  $m/z$  360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 304 ( $M+H-C_4H_8$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71-7,66 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,79 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 1,93 (dt,  $J=12,5, 6,4$  Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,36 (s, 12H).

20 Intermedio 43:

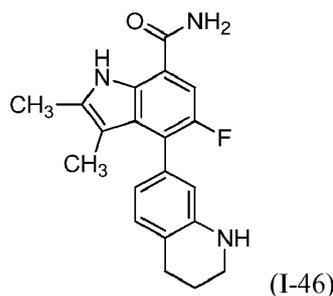
25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42 pero omitiendo el tratamiento con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso en la última etapa, se convirtió 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en sal de TFA de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  338 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 44 sal de TFA de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



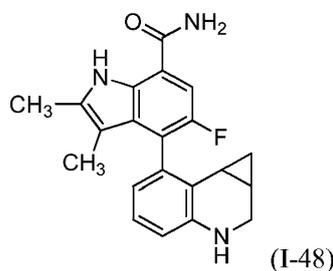
30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 43, se convirtió 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  338 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

35 Intermedio 46 sal de TFA de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



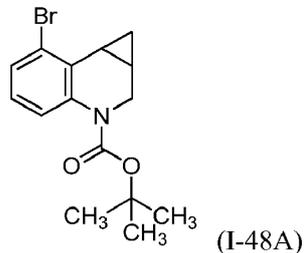
5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 43, se convirtió 7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  338 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 48 (Referencia) sal de TFA de (*RS-cis*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



10

Intermedio 48A: 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (*RS-cis*)-*tert*-butilo



15

Una solución de (*RS-cis*)-7-bromo-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolina [preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 de la Publicación PCT n.º WO 2012/149236] (700 mg, 3,12 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,08 ml, 4,69 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se agitó a 80 °C durante 18. La mezcla enfriada se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50 %), para proporcionar 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (*RS-cis*)-*tert*-butilo en forma de una goma de color pardo claro (963 mg, rendimiento del 67 %). Espectro de masas  $m/z$  324, 326 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J*=13,0, 1,3 Hz, 1H), 2,94 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,44 (td, *J*=8,6, 4,5 Hz, 1H), 1,88 (dct, *J*=8,0, 5,8, 1,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,11 (td, *J*=8,3, 5,3 Hz, 1H), 0,74 (q, *J*=4,9 Hz, 1H).

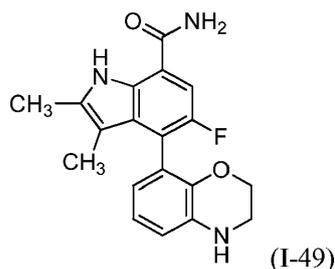
20

25

Intermedio 48:

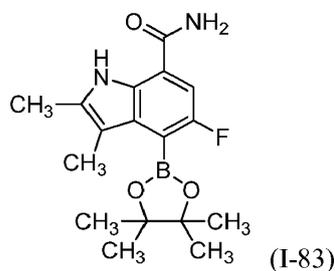
30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 43, se convirtió 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (*RS-cis*)-*tert*-butilo en (*RS-cis*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  350 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 49 sal de TFA de 4-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



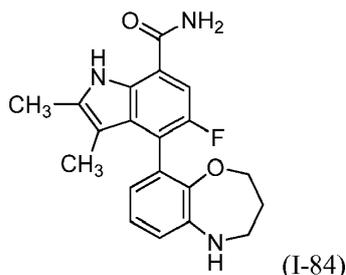
5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina [preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 de la Publicación PCT n.º WO 2012/149236] en 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  340 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,66 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,45 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,63 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, J=7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

10 Intermedio 83 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



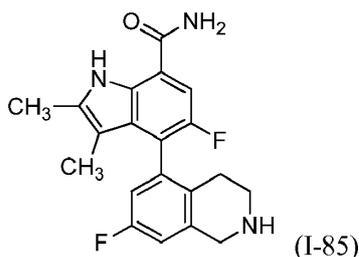
15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Intermedio 9, se convirtió 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [Intermedio 2] en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida con un rendimiento del 38 %. Espectro de masas  $m/z$  333 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,27 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (s, 12H).

20 Intermedio 84 sal de TFA de (RS)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-1H-indol-7-carboxamida

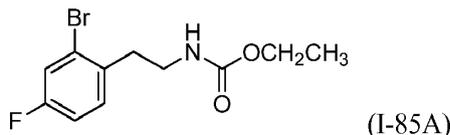


25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió 9-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina [preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 13 de la Publicación PCT n.º WO 2012/149236] en (RS)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  354 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Intermedio 85 sal de TFA de (RS)-5-fluoro-4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



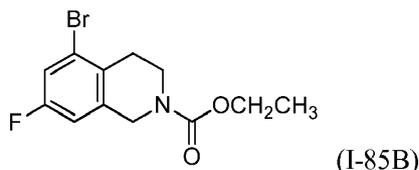
Intermedio 85A: 2-bromo-4-fluorofenilcarbamato de etilo



5

Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propanoico (2,00 g, 8,10 mmol), EtOH (0,945 ml, 16,2 mmol), TEA (3,38 ml, 24,3 mmol) y difenilfosforil azida (2,45 g, 8,90 mmol) en THF anhidro (20 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100 %) para proporcionar 2-bromo-4-fluorofenilcarbamato de etilo en forma de una goma incolora (2,03 g, rendimiento del 82 %). Espectro de masas  $m/z$  290, 292 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (dd,  $J=8,3, 2,5$  Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,99 (td,  $J=8,3, 2,6$  Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,43 (q,  $J=6,6$  Hz, 2H), 2,95 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 1,30-1,19 (m, 3H).

15 Intermedio 85B: 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de etilo

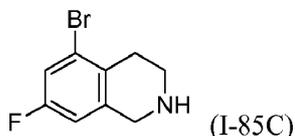


Una solución de 2-bromo-4-fluorofenilcarbamato de etilo (1,30 g, 4,48 mmol) en ácido acético (9,00 ml, 157 mmol) y ácido sulfúrico (3,00 ml, 56,3 mmol) se agitó a 0 °C y se trató con paraformaldehído (0,148 g, 4,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y HCl 1 M acuoso, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30 %) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (334 mg, rendimiento del 23 %). Espectro de masas  $m/z$  302, 304 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

Intermedio 85C: 5-Bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



30

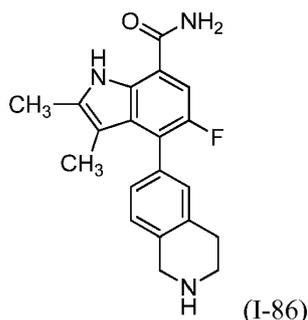
Una solución de 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de etilo (350 mg, 1,16 mmol) en etilen glicol (7,0 ml) se trató con una solución de KOH (5,85 g, 104 mmol) en agua (5,6 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, usada sin purificación adicional. Espectro de masas  $m/z$  230, 232 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Intermedio 85:

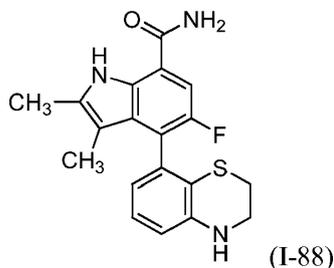
40 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió 5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en (RS)-5-fluoro-4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 86 sal de TFA de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indol-7-carboxamida



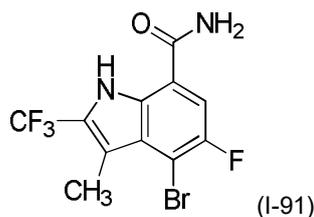
5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió clorhidrato de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas  $m/z$  338 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,42 (d,  $J=10,6$  Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,59 (td,  $J=6,4, 2,3$  Hz, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

10 Intermedio 88 sal de TFA de (RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



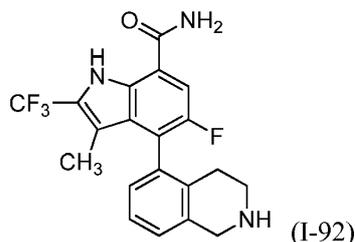
15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina [preparada de acuerdo a procedimientos descritos en el Ejemplo 331 de la Publicación PCT n.º WO 2012/149236] en sal de TFA de (RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,38 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,87 (dd,  $J=8,1, 1,3$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J=7,4, 1,2$  Hz, 1H), 3,63 (dtd,  $J=8,1, 6,0, 1,9$  Hz, 2H), 3,05 (dt,  $J=6,6, 4,0$  Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

20 Intermedio 91 4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida:



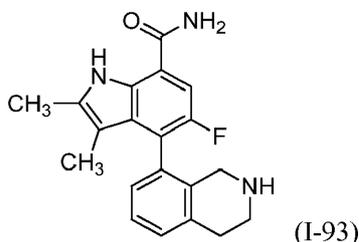
25 4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermedio 2, sustituyendo 2-butanona por 1,1,1-trifluoro-2-butanona. Espectro de masas  $m/z$  339, 341 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H) 2,70 (c,  $J=1,7$  Hz, 3H).

30 Intermedio 92 sal de TFA de (RS)-5-fluoro-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida



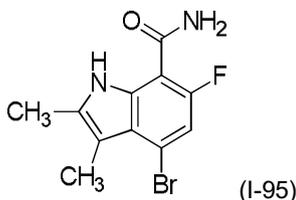
Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42, se convirtió 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida [Intermedio 91] en sal de TFA de (*RS*)-5-fluoro-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5 Intermedio 93 sal de TFA de (*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



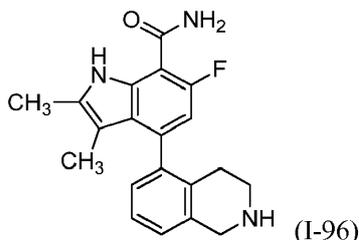
10 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 48, se convirtió sal de HCl de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en sal de TFA de (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  338 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 95 4-Bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



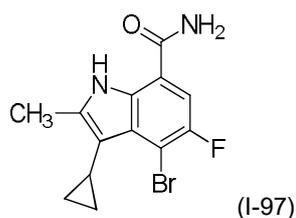
15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2A, 4-bromo-2,6-difluorobenzoico se convirtió en 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  285, 287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,08 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H) 2,44 (d,  $J=0,5$  Hz, 3H) 2,36 (s, 3H).

20 Intermedio 96 sal de TFA de 6-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42, se convirtió 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Intermedio 95] en sal de TFA de 6-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  338 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,45-7,38 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,29 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J=13,0$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J=2,9$  Hz, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d,  $J=0,5$  Hz, 3H).

30 Intermedio 97 4-Bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:

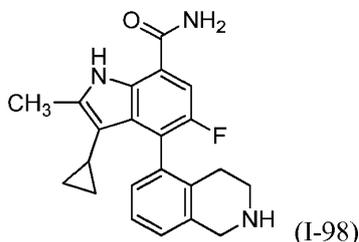


35 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-ciclopropilpropan-2-ona se convirtió en 4-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  312, 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,49 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H) 2,49 (s, 3H) 1,93 (s a, 1H) 1,04 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H) 0,68

(d,  $J=4,3$  Hz, 2H).

Intermedio 98 sal de TFA de (RS)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida

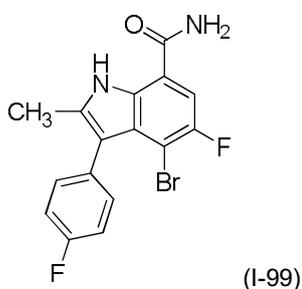
5



Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42, se convirtió 4-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida [Intermedio 97] en sal de TFA de (RS)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  364 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Intermedio 99 4-Bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida:

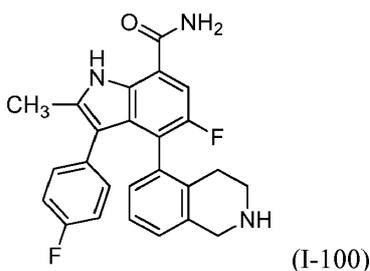


15

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  365, 367 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,51 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 7,38-7,30 (m, 2H) 7,18-7,09 (m, 2H) 2,31 (s, 3H).

20

Intermedio 100 sal de TFA de (RS)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida

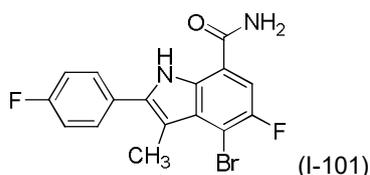


25

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42, se convirtió 4-bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida [Intermedio 99] en sal de TFA de (RS)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup>.

30

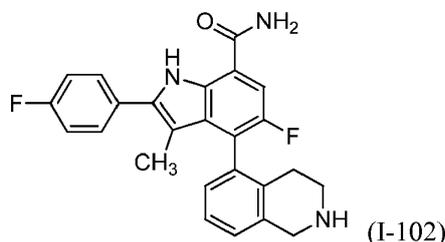
Intermedio 101 4-Bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-indol-7-carboxamida:



35

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-(4-fluorofenil)propan-1-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  365, 367 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,67-7,61 (m, 2H) 7,56 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 7,31-7,24 (m, 2H) 2,64 (s, 3H).

Intermedio 102 sal de TFA de (*RS*)-5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

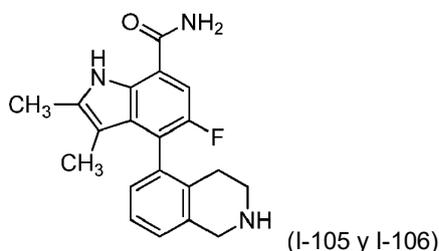


5

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 42, se convirtió 4-bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [Intermedio 101] en sal de TFA de (*RS*)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masas  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup>.

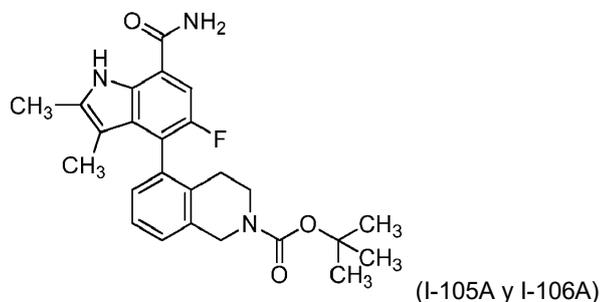
10

Intermedios 105 y 106 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros individuales)



15

Intermedios 105A y 106A: 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómeros individuales)



20

Una muestra de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo [Intermedio 42A] (754 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: AD-H (3 × 25 cm, 5 μm); fase móvil: CO<sub>2</sub>-MeOH (85:15) a 150 ml/min; muestra de preparación: 37,7 mg/ml en MeOH-DCM (1:1); inyección: 1 ml).

25

El primero pico que eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo [Intermedio 105A] en forma de un sólido de color blanco (249 mg). Espectro de masas  $m/z$  438 (M+H)<sup>+</sup>.

30

El segundo pico que eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo [Intermedio 106A] en forma de un sólido de color blanquecino (232 mg). La cromatografía quiral de fluidos supercríticos analítica indicó contaminación por 1,5 % del primer enantiómero. La separación cromatográfica de fluidos supercríticos quirales se repitió para proporcionar el segundo enantiómero [Intermedio 106A] en forma de un sólido de color blanco (203 mg). Espectro de masas  $m/z$  438 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Una separación cromatográfica de fluidos supercríticos quirales de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo [Intermedio 42A] (754 mg) usó condiciones similares pero con una fase móvil que consistía en CO<sub>2</sub>-MeOH (75:25) que contenía NH<sub>4</sub>OH acuoso al 0,1 %. El segundo pico que eluyó de la columna proporcionó el Intermedio 106A en forma de un sólido de color blanco.

40

No se han asignado las estereoquímicas absolutas de Intermedios 105A y 106A.

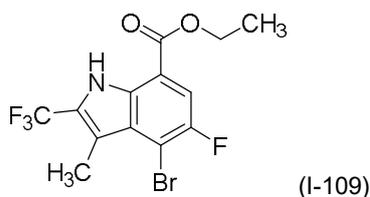
Intermedio 105:

5 Una mezcla de a enantiómero individual de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo [Intermedio 105A] (0,249 g, 0,569 mmol) y TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso, 1,5 M, después con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y  
10 se concentraron para proporcionar un enantiómero individual de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,192 g, rendimiento del 100 %). Espectro de masas *m/z* 338 (M+H)<sup>+</sup>. No se ha asignado la estereoquímica absoluta.

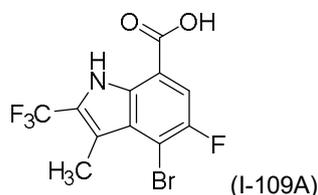
Intermedio 106:

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Intermedio 105, se convirtió un enantiómero individual de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo [Intermedio 106A] (0,203 g, 0,464 mmol) en un enantiómero individual de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,157 g, rendimiento del 96 %). Espectro de masas  
20 *m/z* 338 (M+H)<sup>+</sup>. No se ha asignado la estereoquímica absoluta.

Intermedio 109 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxilato de etilo



25 Intermedio 109A: ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxílico

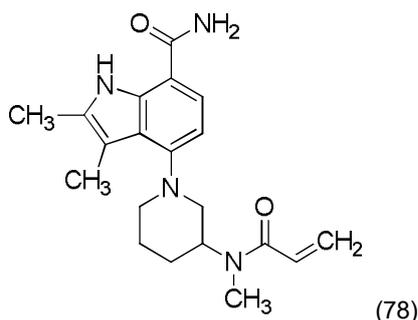


30 Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (5,0 g, 17,51 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-butanona (6,62 g, 52,5 mmol) en TFA (8,0 ml) se agitó a reflujo durante 18 hora. La mezcla se concentró. El producto en bruto se añadió al DCM y el precipitado se recolectó por filtración y se secó a alto vacío. El rendimiento era ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxílico (3,86 g, 10,22 mmol, 58,3 % de rendimiento) en forma de  
35 sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d, *J*=9,3 Hz, 1H) 2,69 (c, *J*=1,7 Hz, 3H). CLEM: 1,07 min, producto de M+H no ioniza.

Intermedio 109:

40 Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxílico (3,86 g, 11,35 mmol) y ácido sulfúrico (0,605 ml, 11,35 mmol) en EtOH (80 ml) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (65 ml) y se lavó con HCl acuoso 1,0 m (65 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 65 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). El rendimiento era 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxilato de etilo (1,80 g, 4,65 mmol, 40,9 % de rendimiento) en  
45 forma de sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (s, 1H) 4,49 (d, *J*=7,1 Hz, 2H) 2,76-2,65 (m, 3H) 1,46 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM: 1,26 min, producto de M+H no ioniza

Ejemplo 78 (referencia) (*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 35] (60,0 mg, 0,114 mmol) en 1:1 DCM-THF (2,08 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIEA (33,8  $\mu$ l, 0,194 mmol). Se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (13,0  $\mu$ l, 0,159 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-70 %), para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido (23 mg, 53 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  355 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,17-9,93 (m, 1H) 7,24 (s a, 1H), 6,76-6,52 (m, 2H), 6,34 (d,  $J$ =16,7 Hz, 1H), 6,08-5,57 (m, 3H) 5,07-4,14 (m, 1H) 3,43 (s a, 2H) 3,00 (d,  $J$ =6,8 Hz, 3H) 2,80-2,56 (m, 1H) 2,54-2,43 (m, 3H) 2,38 (s, 3H) 1,95 (s a, 3H) 1,83-1,60 (m, 2H).

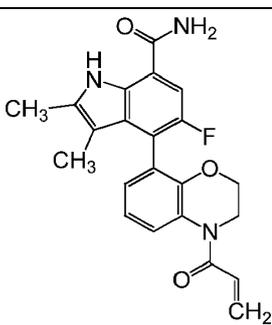
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 78 (referencia) o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 3.

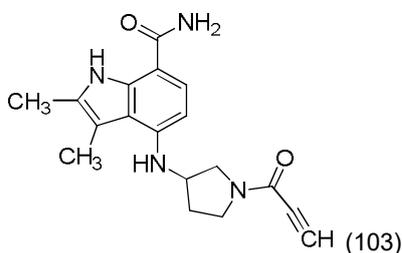
15

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
95		Intermedio 42	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
97		Intermedio 43	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
99		Intermedio 46	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

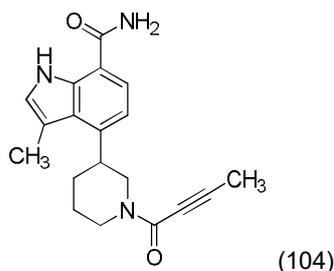
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
102		Intermedio 49	$m/z$ 394 (M+H) <sup>+</sup>

Ejemplo 103 (Referencia) (*RS*)-2,3-Dimetil-4-((1-propyloilpiperidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida

5

Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 19] (35 mg, 0,096 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol), DIEA (51  $\mu$ l, 0,29 mmol) y ácido propiónico (7,4 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,4 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propyloilpiperidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (7,1 mg, 23 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  325 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,44 (s, 1H) 7,64 (s a, 1H) 7,44 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,15 (dd,  $J=18,9, 7,9$  Hz, 1H) 5,20 (s a, 1H) 4,52-4,40 (m, 1H) 4,29-4,17 (m, 1H) 4,11 (s a, 1H) 3,83-3,51 (m, 3H) 2,38-2,19 (m, 7H) 2,12-1,98 (m, 1H).

10

15 Ejemplo 104 (Referencia) (*RS*)-4-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

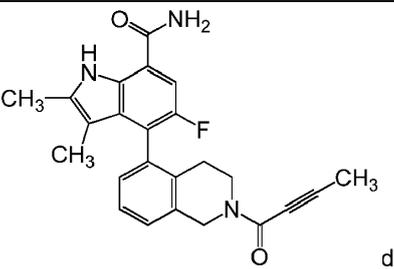
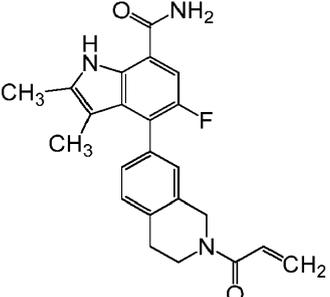
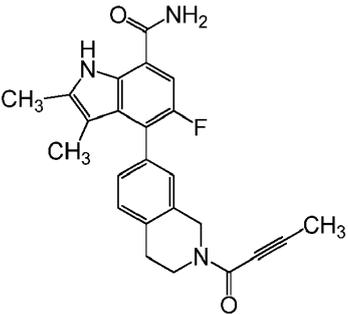
20

Una solución de (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 39] (10,0 mg, 0,039 mmol), BOP (20,6 mg, 0,047 mmol), DIEA (68  $\mu$ l, 0,39 mmol) y ácido but-2-inoico (6,5 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (2,8 mg, 21 % de rendimiento). Espectro de masas  $m/z$  324 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,84 (d,  $J=15,3$  Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,63 (t,  $J=8,5$  Hz, 1H) 7,28 (s a, 1H) 7,12 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J=19,8, 7,6$  Hz, 1H) 4,50-4,39 (m, 2H) 4,36 (t,  $J=11,3$  Hz, 2H) 3,37 (s a, 1H) 3,32-3,25 (m, 1H) 3,24-3,15 (m, 1H) 2,81-2,70 (m, 2H) 2,05 (s, 3H) 1,92 (s, 3H).

25

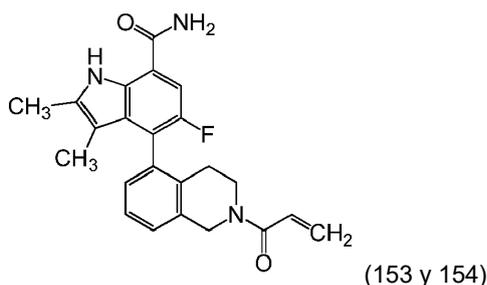
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos en Ejemplos 103 y 104 (referencia) o procedimientos similares, usando el material de partida indicado y el ácido carboxílico adecuado, se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
129		Intermedio 42	$m/z$ 404 (M+H) <sup>+</sup>
131		Intermedio 44	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
134		Intermedio 44	$m/z$ 404 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplos 153 y 154 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (enantiómeros individuales)**

5



Una muestra de (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [Ejemplo 95] (42 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: IC (3×25 cm, 5 μm); fase móvil: CO<sub>2</sub>-MeOH (55:45) a 150 ml/min; muestra de preparación: 5,83 mg/ml en MeOH-DCM (4:1); inyección: 2 ml).

10

El primer pico que eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [Ejemplo 153] en forma de un sólido de color amarillo pálido (18 mg). Espectro de masas  $m/z$  392 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,53 (d, J=10,7 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,93 (dd, J=16,7, 10,5 Hz, 0,4H), 6,80 (dd, J=16,6, 10,5 Hz, 0,6H), 6,14 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J=10,7 Hz, 0,4H), 5,67 (dd, J=10,5, 1,9 Hz, 0,6H), 4,87 (s, 1H), 4,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 3H), y 1,43-1,38 (m, 3H).

15

El segundo pico que eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [Ejemplo 154] (18 mg). Espectro de masas  $m/z$  392 (M+H)<sup>+</sup>. RMN: muestra como el Ejemplo 153.

20

No se han asignado las estereoquímicas absolutas de los Ejemplos 153 y 154.

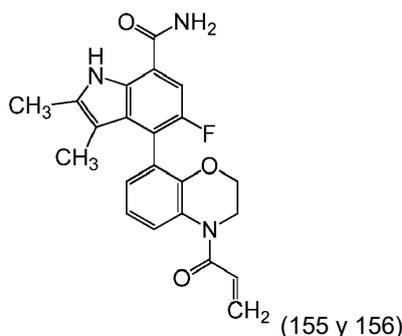
Preparación alternativa de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómero individual) [Ejemplo 153]:

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78 (referencia), se convirtió un enantiómero individual de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [Intermedio 105] (20 mg, 0,059 mmol) en un enantiómero individual de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida con un rendimiento del 91 %.

10 Preparación alternativa de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómero individual) [Ejemplo 154]:

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78 (referencia), se convirtió un enantiómero individual de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [Intermedio 106] (2,85 g, 8,45 mmol) en un enantiómero individual de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida con un rendimiento del 78 %.

20 Ejemplos 155 y 156 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros individuales)



25 Una muestra de (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 102] (25 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALPAK® IC, 3 × 25 cm, 5 μm; fase móvil: CO<sub>2</sub>-MeOH 55:45 a 150 ml/min, 35 °C; muestra de preparación: disuelta en 1:1 de MeOH-DCM; inyección 1,0 ml).

30 El primer pico que eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 155] en forma de un sólido de color blanquecino (10,4 mg). Espectro de masas *m/z* 394 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,73 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,60-7,38 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,82 (dd, *J*=16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J*=16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,91-5,80 (m, 1H), 4,17 (t, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,83 (dt, *J*=13,6, 4,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

35 El segundo pico que eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 156] (11 mg). Espectro de masas *m/z* 394 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,73 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,57-7,35 (m, 3H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,82 (dd, *J*=16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J*=16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 4,17 (t, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,01 (dt, *J*=13,7, 4,4 Hz, 1H), 3,83 (dt, *J*=13,5, 4,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

40

No se han asignado las estereoquímicas absolutas de los Ejemplos 155 y 156.

Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
169 (pico 1)		Intermedio 50	<i>m/z</i> 410 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
170 (pico 2)		Intermedio 50	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
171 (pico 3)		Intermedio 50	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
172 (pico 4)		Intermedio 50	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>

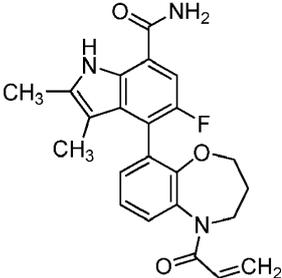
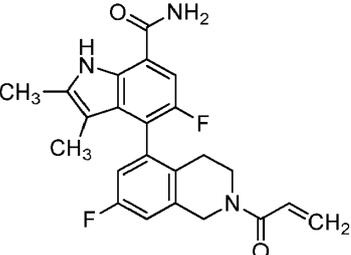
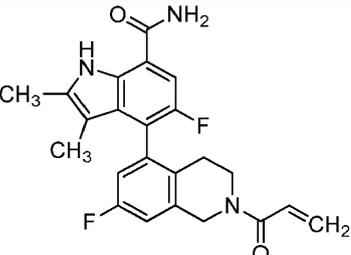
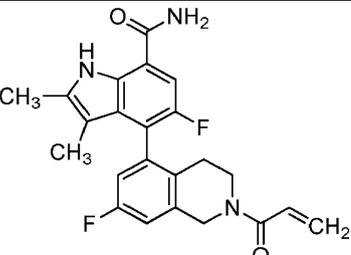
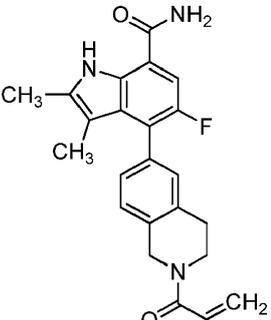
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos con anterioridad, usando los materiales de partida y procedimientos indicados, se muestran en la Tabla 9.

5

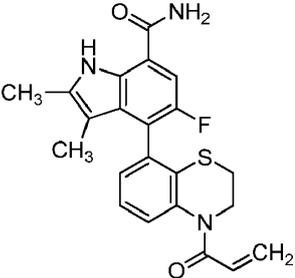
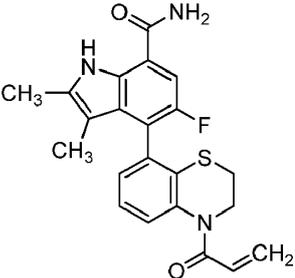
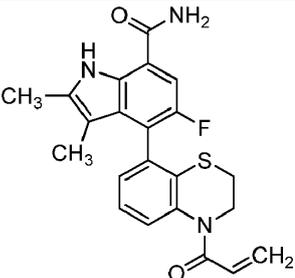
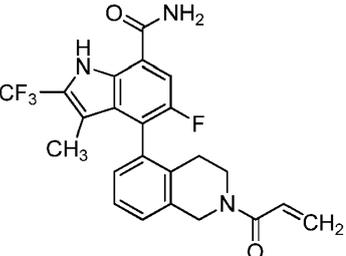
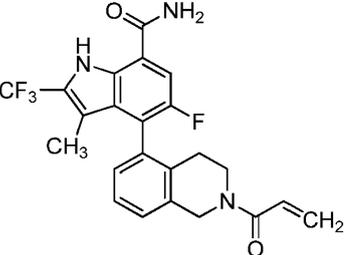
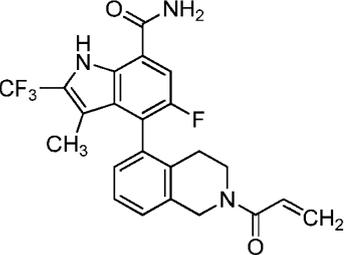
Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
186 (racémico)		Intermedio 84	(a)	$m/z$ 408 (M+H) <sup>+</sup>
187 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 186	(b)	$m/z$ 408 (M+H) <sup>+</sup>

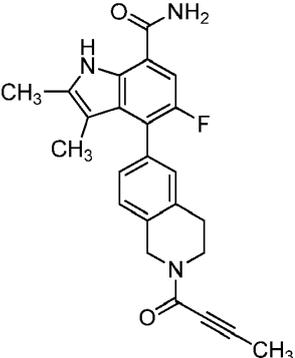
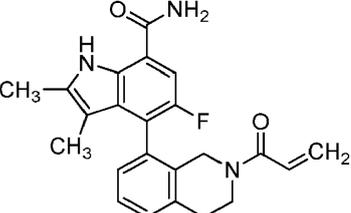
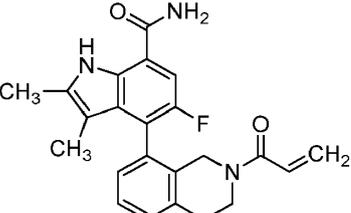
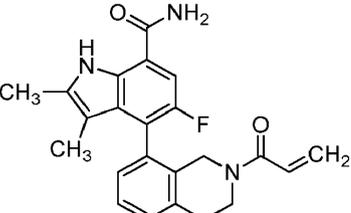
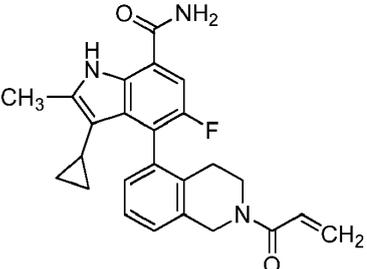
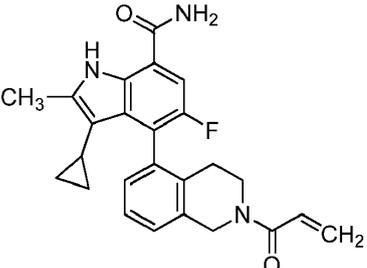
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
188 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 186	(b)	$m/z$ 408 (M+H) <sup>+</sup>
189 (racémico)		Intermedio 85	(a)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
190 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 189	(b)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
191 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 189	(b)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
192		Intermedio 86	(a)	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
194 racémico		Intermedio 88	(a)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
195 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 194	(b)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
196 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 194	(b)	$m/z$ 410 (M+H) <sup>+</sup>
197 racémico		Intermedio 92	(a)	$m/z$ 446 (M+H) <sup>+</sup>
198 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 197	(b)	$m/z$ 446 (M+H) <sup>+</sup>
199 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 197	(b)	$m/z$ 446 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
203		Intermedio 86	(c)	$m/z$ 404 (M+H) <sup>+</sup>
204 racémico		Intermedio 93	(a)	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
205 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 204	(b)	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
206 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 204	(b)	$m/z$ 392 (M+H) <sup>+</sup>
209 racémico		Intermedio 98	(a)	$m/z$ 418 (M+H) <sup>+</sup>
210 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 209	(b)	$m/z$ 418 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
211 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 209	(b)	$m/z$ 418 (M+H) <sup>+</sup>
212 racémico		Intermedio 100	(a)	$m/z$ 472 (M+H) <sup>+</sup>
213 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 212	(b)	$m/z$ 472 (M+H) <sup>+</sup>
214 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 212	(b)	$m/z$ 472 (M+H) <sup>+</sup>
215 racémico		Intermedio 102	(a)	$m/z$ 472 (M+H) <sup>+</sup>

(a) Preparado siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 78 o procedimientos similares.

(b) Preparado por cromatografía de fluidos supercrítica del compuesto racémico. La configuración absoluta no fue asignada.

(c) Preparado siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 103 o procedimientos similares.

Se prepararon ejemplos adicionales por medio de procedimientos descritos con anterioridad o procedimientos similares a los conocidos en la técnica, usando los materiales de partida adecuados, mostrados en la Tabla 10.

Tabla 10

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de partida	Espectro de masas
239		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato	3	<i>m/z</i> 408, 410 (M+H) <sup>+</sup>
240		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A	3	<i>m/z</i> 408, 410 (M+H) <sup>+</sup>

En la Tabla 11 se muestran Ejemplos adicionales mediante procedimientos descritos anteriormente o procedimientos similares a los conocidos en la técnica, usando los materiales de partida apropiados.

5

Tabla 11

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Espectro de masas
264		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B	<i>m/z</i> 408 (M+H) <sup>+</sup>
265		4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	<i>m/z</i> 420 (M+H) <sup>+</sup>

### Ensayos biológicos

- 10 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una cantidad de ensayos biológicos. Los siguientes ensayos biológicos dados a título de ejemplo, han sido llevados a cabo con compuestos de la invención.

#### Ensayo con enzima Btk humana recombinante

- 15 En unas placas de 384 cavidades con fondo en V se añadieron los compuestos de ensayo, Btk humano humana recombinante (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido fluoresceinado (1,5 μM), ATP (20 μM), y tampón de ensayo (20 mM de HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,015 % Brij 35 tensioactivo y 4 mM DTT en DMSO al 1,6 %), hasta un volumen final de 30 μl. Después de incubación a temperatura ambiente durante 60 min, se terminó la reacción mediante la
- 20 adición de 45 μl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla reactivo fue analizada en un instrumento Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y producto

fosforilado. Los datos de la inhibición fueron calculados por comparación con reacciones de control sin enzima (para una inhibición del 100 %) y con controles sin inhibidor (para una inhibición del 0 %). Las curvas de dosis-respuesta fueron generadas para determinar la concentración requerida para una inhibición del 50 % de la actividad del Btk (Cl<sub>50</sub>). Los compuestos fueron disueltos a 10 mM en DMSO, y se los evaluó bajo 11 concentraciones distintas.

5

*Ensayo con Ramos FLIPR*

10 Unas células B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) con una densidad de 2 x 10<sup>6</sup> células/ml en RPMI menos fenol rojo (Invitrogen 11835-030) y 50 mM de HEPES (Invitrogen 15630-130) que contenía BSA al 0,1 % (Sigma A8577) fueron añadidas a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit BD bulk para ensayos sensibles a probenecida, #640177) y se sometieron a la incubación a temperatura ambiente en oscuridad durante 1 hora. Unas células cargadas con tinte fueron pelletizadas (Beckmann GS-CKR, 1,200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y resuspendidas a temperatura ambiente en RPMI menos fenol rojo con 50 mM de HEPES y FBS al 10 % hasta obtener una densidad de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Unas alícuotas de 150 µl (150,000 células/cavidad) fueron aplicadas con recubrimiento en placas de ensayo de 96 cavidades recubiertas de poli-D-lisina (BD 35 4640) y fueron sometidas brevemente a centrifugación (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin freno). A continuación, se añadieron diluciones de 50 µl de compuesto en DMSO al 0,4 %/RPMI menos fenol rojo + 50 mM de HEPES + FBS al 10 % a las cavidades, y la placa fue sometida a incubación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo fue sometida a una breve centrifugación como anteriormente, antes de medirse los niveles de calcio. Utilizando el FLIPR1 (Molecular Devices), las células fueron estimuladas mediante la adición de IgM de cabra anti humano (Invitrogen AHI0601) a 2,5 µg/ml. Los cambios en las concentraciones intracelulares de calcio fueron medidos durante 180 segundos, y se determinó la inhibición porcentual referida a los niveles pico de calcio vistos en la presencia de estimulación solamente.

25 En la siguiente Tabla 12 se enumeran los Btk los valores de Cl<sub>50</sub> de Ramos para los siguientes ejemplos de esta invención medidos en el ensayo de enzima Btk humana recombinante y el ensayo FLIPR de Ramos. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los siguientes ejemplos, mostraron valores de Cl<sub>50</sub> de Btk inferiores a 700 nM.

Tabla 12

Ejemplo	Valor Cl <sub>50</sub> Btk (nM)	Valor Cl <sub>50</sub> Ramos (nM)
95	0,13	23
97	0,12	77
99	0,19	22
102	0,17	14
129	14	(32 % @300)
131	0,47	73
134	150	>300
153	5,0	230
154	0,10	4,7
155	0,15	0,20
156	3,1	3,1
169	61	>300
170	0,080	6,1
171	2,2	150
172	0,74	17
186	0,80	20
187	40	>300
188	0,60	5,1
189	0,16	21
190	38	>300
191	0,13	12
192	2,8	(23 % @300)
194	0,23	35
195	0,12	15
196	2,7	-
197	0,54	36

30

(continuación)

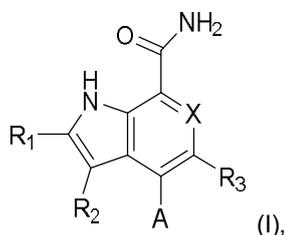
Ejemplo	Valor $CI_{50}$ Btk (nM)	Valor $CI_{50}$ Ramos (nM)
198	150	-
199	0,24	-
203	31	-
204	0,33	-
205	16	>300
206	0,040	57
209	0,24	73
210	6,4	>300
211	0,20	41
212	0,50	40
213	0,29	51
214	29	>300
215	0,76	55
239	0,5	44
240	0,2	6
264	43,2	ND

Los compuestos de la presente invención presentan una actividad como inhibidores de la Btk, por lo que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la Btk.

- 5 Realizaciones adicionales la presente invención son las siguientes:
- Realización H
- 10 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- Realización I
- 15 Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias crónicas.
- Realización J
- 20 El compuesto para usar de acuerdo con la Realización I en donde dicha enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se selecciona entre lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM) y síndrome de Sjögren.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

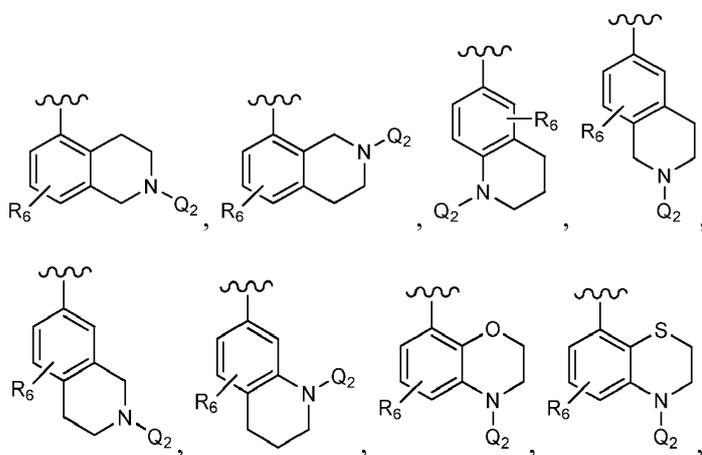


5

o una sal del mismo, en la que:

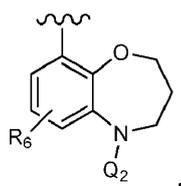
X es CR<sub>4</sub>;

10 A es:



15

o



20

Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(hidroalquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea -CH<sub>3</sub>;

25

R<sub>3</sub> es F o Cl;

R<sub>4</sub> es H o F;

R<sub>6</sub> es H, F, Cl, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>7</sub>, en cada aparición, es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo, y

R<sub>12</sub> es F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

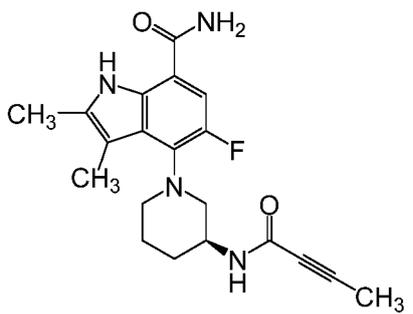
R<sub>6</sub> es H o F;

y

35

Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(ciclopropilo) o -C(O)C≡C(fenilo).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura:



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (97); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (99); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (102); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (129); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (131); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (134); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (155 y 156); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, diastereómeros individuales (169 a 172); (RS)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (187 y 188); (RS)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (192); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (195 y 196); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (198 y 199); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (205 y 206); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (210 y 211); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros individuales (213 y 214); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-indol-7-carboxamida (215); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómeros individuales (240 y 264); y 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o de una enfermedad inflamatoria crónica.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dichas enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se seleccionan de lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (MS) y síndrome de Sjögren.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal del mismo, para su uso en terapia.