

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 683**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2016 PCT/US2016/031701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16183114**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2016 E 16728137 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3294736**

54 Título: **Compuestos tricíclicos como agentes antineoplásicos**

30 Prioridad:

11.05.2015 US 201562159497 P

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

30.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**QUESNELLE, CLAUDE A.;
HARIKRISHNAN, LALGUDI S. y
HILL, MATTHEW D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 815 683 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 tricíclicos como agentes antineoplásicos

5 **Campo de la invención**

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

10

Antecedentes de la invención

Los genomas de organismos eucariotas están muy organizados en el núcleo de la célula. Las largas cadenas de ADN bicatenario se enrollan alrededor de un octámero de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime después adicionalmente mediante la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Son posibles una serie de estados diferentes de condensación y la firmeza de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. Se ha apreciado recientemente que los moldes de cromatina forman un conjunto fundamentalmente importante de mecanismos de control génico denominados regulación epigenética. Al conferir una amplia serie de modificaciones químicas específicas a histonas y ADN (tales como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación) los reguladores epigenéticos modulan la estructura, función y accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo una gran influencia en la expresión génica.

15

20

25

30

La acetilación de histonas está asociada más habitualmente a la activación de la transcripción génica, ya que la modificación relaja la interacción del ADN y el octámero de histonas cambiando la electroestática. Además de este cambio físico, se unen proteínas específicas a restos de lisina acetilados en histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios definidos pequeños (~110 aminoácidos) en proteínas que se unen con restos de lisina acetilados habitualmente, pero no exclusivamente, en el contexto de histonas. Hay una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una serie de funciones dentro de la célula. La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse con dos restos de lisina acetilados en proximidad estrecha, lo que aumenta la especificidad de la interacción.

35

40

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

45

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

50

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

55

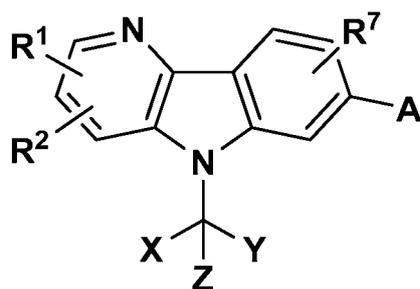
Se han identificado cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de unión a cromatina o enzimas modificadoras de cromatina. Estas proteínas se han asociado con diversos trastornos tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por tanto, estos compuestos que inhiben la unión de un bromodominio con sus proteínas acetiladas afines, son prometedores para nuevos enfoques en el tratamiento de una serie de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias y en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

60

Los documentos WO 2014/164596; WO 2014/134232 y WO 2014/134267 desvelan inhibidores de bromodominio de BET.

Sumario de la invención

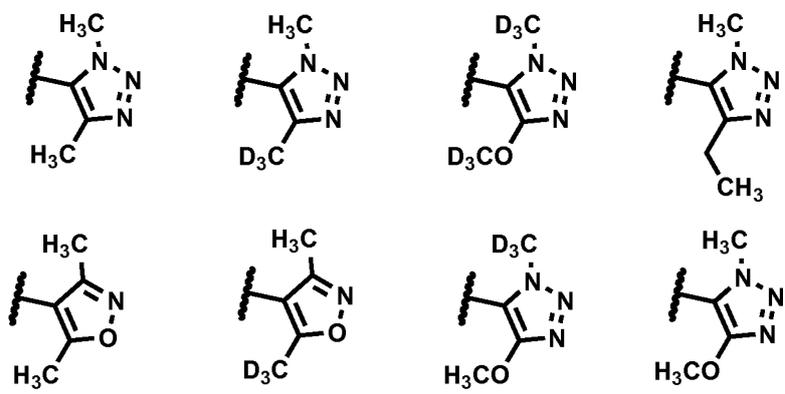
Se proporciona un compuesto de la fórmula



(I)

en donde:

A es



5

10 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o un grupo halógeno opcionalmente sustituido seleccionado entre; fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahidronaftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y un anillo monocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que está saturado, parcialmente saturado o completamente saturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo

15

que consiste en N, O y S;

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

20

R¹ es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR⁴, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴, -NR⁶SO₂R⁴, hidroxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-CO-, cicloalquil (C₃-C₈)-SO₂-, arilalcoxi (C₁-C₆)-, cicloalquil (C₃-C₈)alcoxi (C₁-C₆)-, heterociclil-CO-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, -NR⁶SO₂-alquilo (C₁-C₆), -NR⁶SO₂-heterociclo, alquil (C₁-C₆)-NR⁶SO₂- o heterociclo-NR⁶SO₂-;

25

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂- o aril-SO₂-; R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆), ariloxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, heterociclilo, heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁-C₆);

30

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

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, -OR⁴, CN, -CONH₂ o halógeno;

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

35

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

40

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

En el mismo se divulga un método de tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de bromodominio.

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

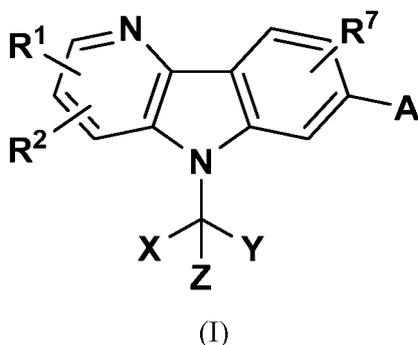
En el mismo se divulga un método para tratar un trastorno mediado por proteínas que contienen bromodominio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

10

Descripción detallada de la invención

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

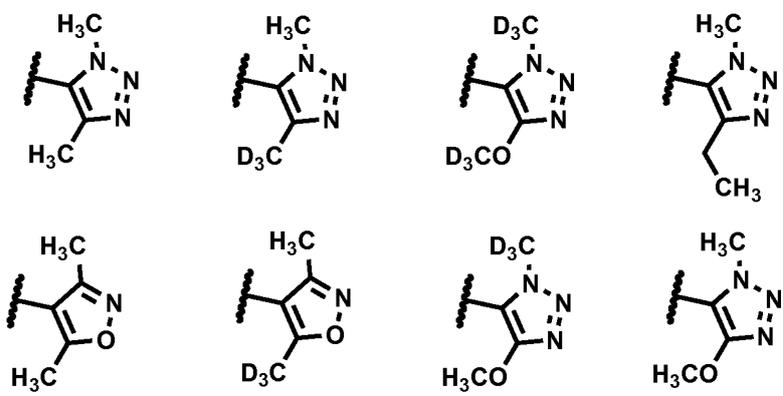
15



en donde:

A es

20



- 25 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o un grupo halógeno opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahydronaftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y un anillo monocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que está saturado, parcialmente saturado o completamente saturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

30

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

- 35 R¹ es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR⁴, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴, -NR⁶SO₂R⁴, hidroxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-CO-, cicloalquil (C₃-C₈)-SO₂-, arilalcoxi (C₁-C₆)-, cicloalquil (C₃-C₈)alcoxi (C₁-C₆)-, heterociclil-CO-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, -NR⁶SO₂-alquilo (C₁-C₆), -NR⁶SO₂-heterociclo (C₁-C₆)alquil-NR⁶SO₂- o heterociclo-NR⁶SO₂-;

- 40 R² es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂- o aril-SO₂-; R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆), ariloxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, heterociclilo, heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁-C₆);

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

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, -OR⁴, CN,
 -CONH₂ o halógeno;

5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los siguientes

- 15 5-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida,
 4-{5-bencil-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(heptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 20 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 enantiómero A,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 enantiómero B,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 25 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 30 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 35 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 40 2-[8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ol, diastereómero 1,
 45 1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ol, diastereómero 2,
 5-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonyl-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,
 5-{3-metanosulfonyl-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,
 50 5-{3-metanosulfonyl-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 5-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonyl-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 ácido 7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxílico,
 2-[8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 55 2-[8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 60 2-[8-fluoro-7-[5-(²H₃)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 65 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,

- 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(5-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 5 2-[5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 10 2-[5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 15 2-[8-cloro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[8-cloro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 20 2-[8-cloro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-cloro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-cloro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 25 2-[8-cloro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-cloro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 30 2-[6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,

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

35

Otras realizaciones de la invención

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

40

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

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

45

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

50

En otra realización, los diversos tipos de cáncer incluyen, sin limitación, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

55

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

60

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

En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o varios agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencia en terapia.

65

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

5 APLICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

45 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas con daño por isquemia-reperusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (ictus), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de las arterias coronarias, procedimientos de derivación cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastro-intestinal o de las extremidades periféricas.

50 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos mediante la regulación de APO-A1 tales como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

65 En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicada un inhibidor de bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo grave, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se

administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de SRIS, la aparición de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal aguda, hepática, cardíaca y gastrointestinal y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de los procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de septicemia, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDOM (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es septicemia, síndrome séptico, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o agudización de pancreatitis crónica. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

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

Se entiende que la expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" incluye cualquiera o todas de las patologías anteriores.

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

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

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

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

Además de defectos de apoptosis hallados en tumores, se considera que los defectos en la capacidad para eliminar células autorreactivas del sistema inmunitario debidos a la resistencia a la apoptosis desempeñan un papel claro en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por que las células del sistema inmunitario producen anticuerpos contra sus propios órganos y moléculas o atacan directamente a tejidos dando como resultado la destrucción de estos últimos. Una incapacidad de esas células autorreactivas para experimentar apoptosis conduce a la manifestación de la enfermedad. Se han identificado defectos en la regulación de la apoptosis en enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

Por tanto, según otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. Los ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, enfermedades del colágeno como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Sharp, síndrome CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (Morbus de Wegener) y síndrome de Sjogren, enfermedades renales tales como el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progreso rápido y glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, enfermedades endocrinas tales como diabetes de tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (PEACDE), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad de

Morbus Addison idiopática, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, dermatosis tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampoloso, herpes gestacional, epidermólisis ampollosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo 1, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer), síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelar, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre tales como la anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (enfermedad de Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas tales como SIDA, malaria y enfermedad de Chagas.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de determinados tipos de cáncer en sí mismos o en combinación o coadministración con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por tanto, en una realización, los compuestos de la invención se coadministran con radioterapia o un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, (i) antimetabolitos; (ii) agentes de fragmentación de ADN, (iii) agentes de reticulación de ADN, (iv) agentes intercalantes (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, (viii) agentes dirigidos a microtúbulos, (ix) inhibidores de quinasa (x) agentes de investigación misceláneos (xi) hormonas y (xii) antagonistas de hormonas. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con cualquier agente conocido que quede en las 12 clases anteriores así como cualquier agente futuro que esté actualmente en desarrollo. En particular, se contempla que compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con tratamientos de referencia actuales así como cualquiera que se desarrolle en el futuro cercano. Las dosificaciones y regímenes de dosificación específicos se basarían en el conocimiento evolutivo de los médicos y la pericia general en la técnica.

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

En un aspecto, el compuesto o los compuestos de la invención se administran secuencialmente antes de la administración del agente inmuno-oncológico. En otro aspecto, el compuesto o los compuestos de la invención se administran simultáneamente con el agente inmuno-oncológico. En otro aspecto más, el compuesto o los compuestos de la invención se administran secuencialmente después de la administración del agente inmuno-oncológico.

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

Los agentes inmuno-oncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo u otra molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmuno-oncológicos biológicos incluyen, pero sin limitación, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En un aspecto, el agente inmuno-oncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (incluyendo un coestimulante) o (ii) un antagonista de una señal inhibitoria (incluyendo un coinhibidor) en linfocitos T, ambos de los cuales dan como resultado la amplificación de respuestas de linfocitos T específicas de antígeno (con frecuencia denominados reguladores de puntos de control inmunitarios).

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

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

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

(CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

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

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

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

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

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos de PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; documento WO2012/145493). El agente inmunooncológico también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque su especificidad para unión a PD-1 se ha puesto en duda. Otro enfoque para dirigirse al receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta del dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la parte Fc de IgG1, denominada AMP-224.

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

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

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

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

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

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

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

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

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos de CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un MGA271 (para B7H3) (documento WO11/109400).

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial,

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

La presente invención se puede realizar, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula I, formulados junto con uno o más transportadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, gotas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o un parche de liberación controlada o aerosol para aplicación a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingüal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica o (8) por vía nasal.

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

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

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así

como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

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

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

25 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y transportadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres o polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente invención sea biodisponible por vía oral.

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

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

45 En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcillas de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona y etil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas con recubrimiento de gelatina duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

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

65 Los comprimidos y otras formas sólidas de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención,

- tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden ranurarse o se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, por ejemplo, liofilizados. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que solamente liberan el o los principios activos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.
- 15 Las formas líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o transportadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen dichos transportadores que se conoce en la técnica que son apropiados.
- Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que se pueda requerir.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.
- Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas, estériles o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones

inyectables solo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

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

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

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

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

- 35 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos o a animales, pueden administrarse tal cual o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30 %) de principio activo junto con un transportador farmacéuticamente aceptable.

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

- 45 Los niveles reales de dosificación de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea tóxica para el paciente.

- 50 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.
55

- Un médico o veterinario que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.
60

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

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

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

Definiciones

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

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

- 15 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, 20 dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales 25 de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos 30 productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las 35 moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

- 40 Con fines de claridad y según convención estándar en la técnica, el símbolo  se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

- Adicionalmente, por razones de claridad, donde un sustituyente tiene un guion (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

- 45 Además, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH₃) conectado al enlace.

- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por 50 ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

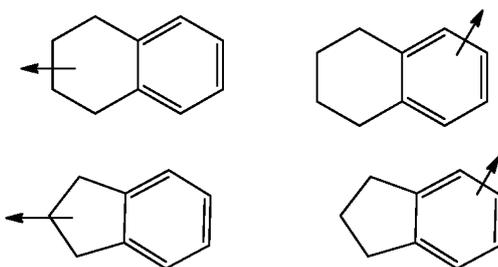
- El término "alqueno" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles 55 enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alqueno C₂-C₈" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

- El término "alquino" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples 60 enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquino C₂-C₈" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi

C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S y etil-S-.

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



20 Las líneas con flechas dibujadas en el sistema de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Cicloalquilo C₃₋₆ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

35 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

40 "Haloalcoxi" o "haloalquilo" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través
45 de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

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

50 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye un grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado
55 con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso

de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo opcionalmente puede estar cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

5 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, 10 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, 15 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperazolinilo, piperidino, piperidono, 4-piperidono, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidono, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 20 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiró que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico, estable, de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, 30 parcialmente insaturado o insaturado y que comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede 35 estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

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

45 Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos 50 heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

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

60 El término "heterociclicilalquilo" se refiere a un heterociclicilo o heterociclicilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo del compuesto.

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

La expresión "grupo captador de electrones" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo densidad electrónica hacia sí mismo y alejándola de los demás átomos enlazados. Los ejemplos de EWG incluyen, pero no se limitan a, CF_3 , CF_2CF_3 , CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alqueno, alquino, OH, $\text{C}(\text{O})$ alquilo, CO_2H , fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Ejemplos preferidos de EWG incluyen, pero no se limitan a, CF_3 , CF_2CF_3 , CN, halógeno, SO_2 (alquilo C_{1-4}), CONH (alquilo C_{1-4}), CON (alquilo C_{1-4})₂ y heteroarilo. Ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF_3 y CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M e R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

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

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

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

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de hidrógeno se pueden indicar como ^1H (hidrógeno), ^2H (deuterio) y ^3H (tritio). Habitualmente también se indican como D para deuterio y T para tritio. En la solicitud, CD_3 representa un grupo metilo en donde todos los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otra manera.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico,

maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

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

15 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier fármaco que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 20 b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- 25 e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) y
- f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

30 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

40 La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R.U. (2ª edición, reproducido en 2006); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

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

55 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos que se tratan mediante los métodos de la presente invención. Tales organismos incluyen, preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, cánidos, felinos y similares) y los más preferentemente se refiere a seres humanos.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis

65

y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal

5 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similar o que mejora un síntoma de los mismos.

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

15 Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} y similares.

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

20 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

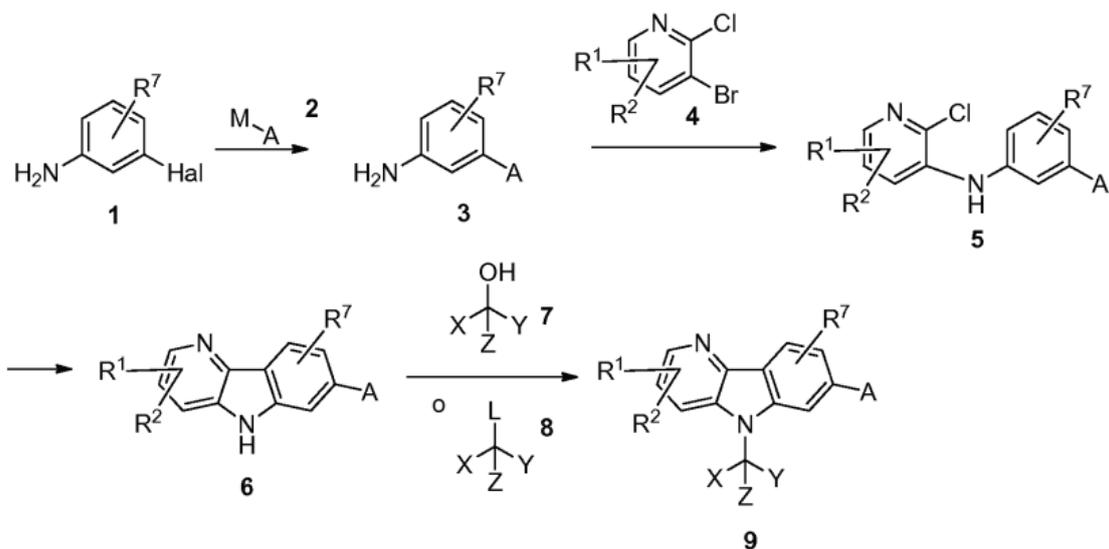
25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

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

45 Los compuestos de fórmula (I) puede prepararse por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes esquemas. Como se muestra en el mismo, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la fórmula (I). Se entenderá que puede producirse cualquier compuesto de fórmula (I) por los esquemas mediante la selección adecuada de los reactivos con la sustitución apropiada. Un experto habitual en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier otro lugar en la memoria descriptiva.

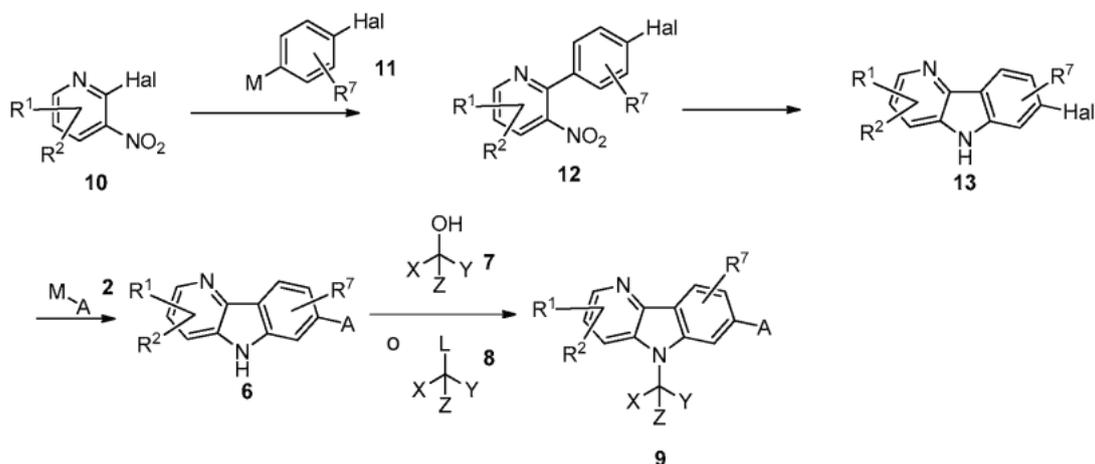
50

Esquema 1



Las rutas generales para los compuestos descritos en la invención se ilustran en los esquemas 1-8, en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , X, Y, Z y A se han definido anteriormente en el texto o son un grupo funcional que puede convertirse en el sustituyente final deseado. El sustituyente Hal es un haluro. L es un grupo saliente tal como un haluro u OH que pueden convertirse fácilmente en un grupo saliente tal como un triflato. Tal como se muestra en el esquema 1, un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la invención implica comenzar con la anilina sustituida **1**. El acoplamiento de **1** con el heterociclo aromático A (**2**, en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado puede proporcionar las anilinas funcionalizadas **3**. Por ejemplo, se puede producir **3** a partir de una reacción de acoplamiento de Suzuki entre 5-bromo-3-aminobenzonitrilo o 3-bromo-anilina y un ácido borónico heteroaromático usando $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ como catalizador. El posterior acoplamiento para dar la diaril amina **5** se puede lograr usando una reacción de *N*-arilación de Buchwald con la piridina **4**. La posterior ciclación para dar la carbolina funcionalizada **6** se puede conseguir usando diversas condiciones conocidas en la bibliografía. Por ejemplo, la cloropiridina **5** se puede someter a ciclación catalizada por paladio empleando un catalizador tal como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y una base tal como NaOAc en un disolvente adecuado tal como DMA a una temperatura elevada, tal como 180°C . En la etapa final, el nitrógeno de la carbolina se puede sustituir en condiciones de Mitsunobu usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) con el alcohol **7**. Como alternativa, la carbolina funcionalizada **9** se puede generar a partir de una reacción de desplazamiento entre la carbolina **6** y un agente de alquilación **8**, en donde L es un grupo saliente tal como a haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico. En los casos en los que **9** es un racemato, la separación quiral puede proporcionar productos enantioméricamente puros. Más derivatización de R^1 y R^2 puede proporcionar otros compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando R^1 es un éster, la adición de un reactivo de Grignard o un alquil litio puede generar alcoholes terciarios. En cambio, el mismo éster R^1 éster podría hidrolizarse usando, por ejemplo, hidróxido sódico para dar a ácido carboxílico ($R^1 = \text{CO}_2\text{H}$) como el sustituyente final.

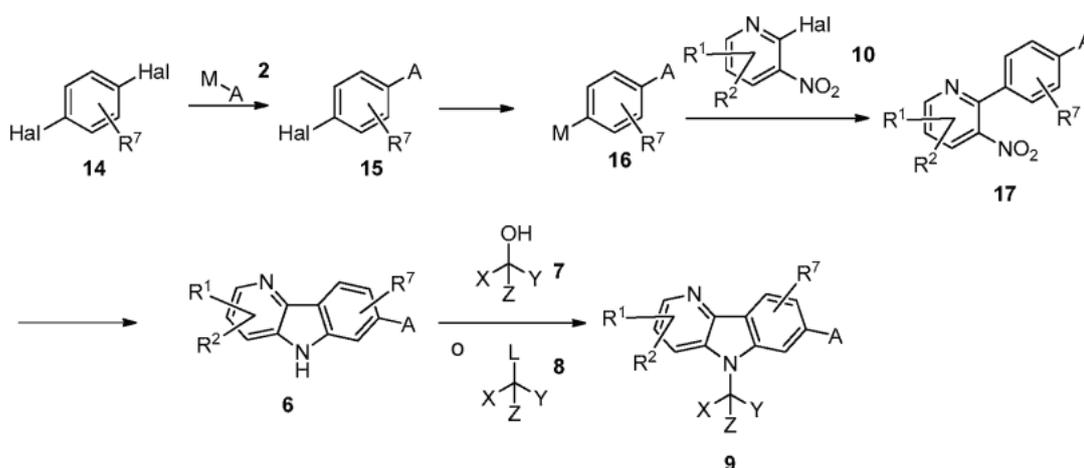
Esquema 2



Los ejemplos de la invención también se pueden preparar como se indica en el esquema 2. El compuesto **12** se puede preparar usando métodos de acoplamiento conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto tal como 2-cloro-3-nitropiridina se puede acoplar a un arilo **11** derivatizado de manera adecuada en donde M es un ácido borónico en condiciones habituales de acoplamiento de Suzuki. La posterior ciclación se puede llevar a cabo en condiciones tales como con trifenilfosfina o DPPE en un disolvente tal como 1,2-diclorobenceno a temperaturas elevadas para dar la carbolina **13**. El resto de la síntesis emplea condiciones como las analizadas en el esquema 1.

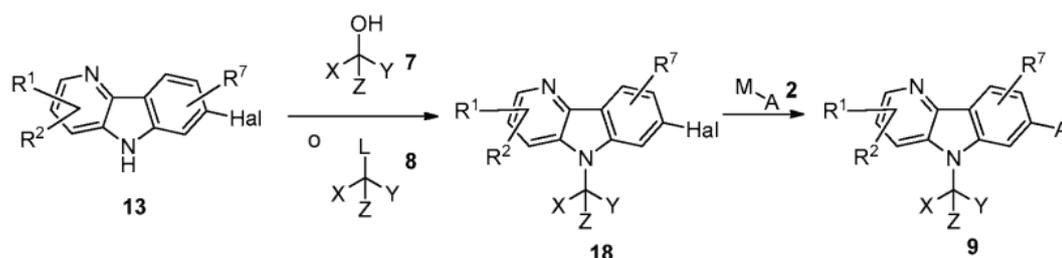
En un enfoque similar, el compuesto **11** podría contener un grupo funcional que eventualmente podría convertirse en un halógeno. Por ejemplo, si el compuesto **10** fuera 2,5-dibromo-3-nitropiridina, se podría acoplar con (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo en las condiciones habituales de acoplamiento de Suzuki tal como se ha analizado anteriormente para proporcionar el compuesto **12** en donde Hal es un resto NHBoc. Después de más manipulaciones, este NHBoc se puede desproteger en condiciones convencionales conocidas por un experto en la técnica, tal como con TFA en DCM, después convertirse mediante una reacción de diazotización al halógeno requerido, tal como bromo.

Esquema 3



Los compuestos de la invención se pueden preparar también alterando las etapas de la síntesis. Por ejemplo, el heterociclo aromático A se podría instalar antes en la secuencia, tal como se muestra en la transformación de **14** a **15**. Usando los métodos previamente analizados, el compuesto **15** se puede preparar y los grupos funcionales se pueden modificar para configurar más elaboraciones. Por ejemplo, un compuesto tal como 4-bromo-2-fluoro-yodobenceno se puede acoplar con **2** para proporcionar **15**. La conversión del bromo de **15** a un ácido borónico se puede llevar a cabo de diferentes modos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo tratando el compuesto **15** con *n*-BuLi a bajas temperaturas tales como -78°C en un disolvente adecuado tal como THF, tratando después esa mezcla con trimetilborato seguido de tratamiento convencional. La conversión de Hal (en **15**) a M (en **16**) se puede llevar a cabo también usando catálisis de paladio en presencia de un diboronato para aumentar la compatibilidad del grupo funcional. El compuesto resultante **16** después se puede elaborar más tal como se muestra en el esquema 3, usando metodologías previamente analizadas en los esquemas 1 y 2.

Esquema 4

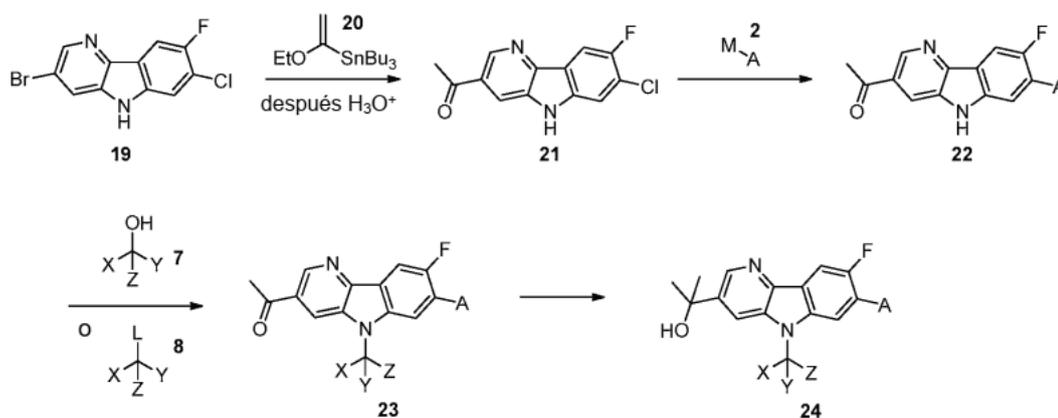


Un cuarto método a modo de ejemplo se muestra en el esquema 4. Como alternativa, el nitrógeno del intermedio **13** se puede sustituir primero en condiciones de Mitsunobu con el alcohol **7** o con el agente de alquilación **8**, en donde L es un grupo saliente tal como a haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico para dar el intermedio **18**. Después, el acoplamiento de **18** con el heterociclo aromático A (**2**, en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estano) usando un catalizador adecuado genera

a continuación el **9** tricíclico final. El intermedio **18** también se puede acoplar directamente con un heterociclo aromático adecuado **A** (**2**, en donde M es H), por medio de activación de C-H mediada por paladio para proporcionar los compuestos **9**.

5

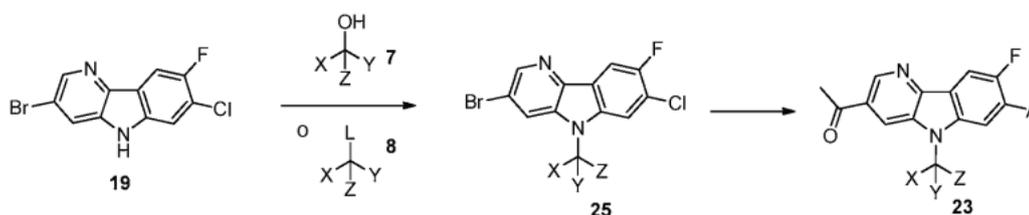
Esquema 5



10 El compuesto **19** es una realización específica del compuesto **13** y se muestra en el esquema 5. El bromuro de **19** se puede funcionalizar de manera selectiva en una reacción de Stille con estannano **20** el cual tras hidrólisis da la cetona **21**. El cloruro se puede elaborar después como se indicó previamente para proporcionar **22**. La carbolina **22** se puede funcionalizar como se indica en el esquema 1 para proporcionar **23**. La cetona de **23** se puede funcionalizar de diferentes maneras usando métodos conocidos por un experto en la técnica para dar más compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, la cetona **23** se puede tratar con bromuro de metilitio o metilmagnesio para dar el carbinol **24**.

15

Esquema 6



20 En determinados casos, puede ser preferible alquilar primero el compuesto **19** como se describe en el esquema 1 para proporcionar el compuesto **25**. Como se describe en el esquema 5, el bromuro se puede elaborar de manera selectiva en una reacción de Stille, seguido de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio del cloruro para proporcionar el compuesto **23**. La cetona de **23** se puede funcionalizar de diferentes maneras usando métodos conocidos por un experto en la técnica para dar más compuestos de fórmula (I).

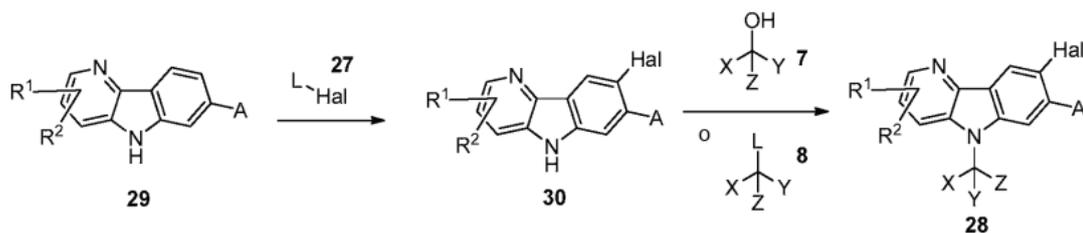
25

Esquema 7



30 El compuesto **26** es una realización específica del compuesto **9** y se muestra en el esquema 7. En algunos casos, es posible halogenar en C-8 de la carbolina, usando reactivos de halogenación electrófilos tales como N-halosuccinimidas o Selectfluor® para proporcionar el compuesto **28**. El haluro del compuesto **28** se puede elaborar de manera adicional usando métodos conocidos por un experto en la técnica para dar más compuestos de fórmula (I).

Esquema 8



- 5 El compuesto **29** es una realización específica del compuesto **6** y se muestra en el esquema 8. En algunos casos, es posible halogenar en C-8 de la carbolina, usando reactivos de halogenación electrófilos tales como N-halosuccinimidas o Selectfluor® para proporcionar el compuesto **30**. La carbolina **30** se puede funcionalizar como se indica en el esquema 1 para proporcionar **28**. El haluro del compuesto **28** se puede elaborar de manera adicional usando métodos conocidos por un experto en la técnica para dar más compuestos de fórmula (I).

10

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y de los ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y, sin apartarse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

15

20 ABREVIATURAS

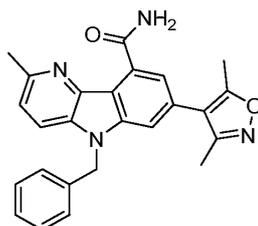
MeCN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlMe ₃	trimetil aluminio
ac.	Acuoso
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA	dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ AlCl	cloruro de dietilaluminio
Et ₃ N	trietil amina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
EtOAc	acetato de etilo
equiv.	equivalente o equivalentes
g	gramo o gramos
h	hora u horas
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOH	alcohol isopropílico
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas

(continuación)

DCM	diclorometano
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	Metilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	Metanol
min	minuto o minutos
ml	mililitro o mililitros
mmol	milimoles
MTBE	metil t-butil éter
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
<i>n</i> -BuLi	n-butillitio
NH ₄ OAc	acetato amónico
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
TR o Tr o T _R	tiempo de retención
sat.	Saturada
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
<i>t</i> -BuLi	t-butillitio
<i>t</i> -BuOH	alcohol butílico terciario
<i>t</i> -BuOMe	<i>tert</i> -butil metil éter
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometilsulfónico
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1**5-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida**

5

**Etapas 1: 3-amino-5-bromobenzonitrilo**

- 10 Un matraz que contenía 3-bromo-5-nitrobenzonitrilo (3 g, 13,2 mmol) en MeOH (100 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A la solución se le añadió cinc (3,46 g, 52,9 mmol) y ácido acético (6,05 ml, 106 mmol). Después de un minuto, se observó exotermia. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar 3-amino-5-bromobenzonitrilo (2,1 g, 81 %): HPLC: TR = 0,80 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 196,9/198,9 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 7,06-7,09 (m, 1H), 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,1, 1,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H).

20

Etapas 2: 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo

A un recipiente de 40 ml se le añadió ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (1 g, 7,10 mmol), 3-amino-5-bromobenzonitrilo (1,165 g, 5,91 mmol), aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0,097 g, 0,118 mmol), tetrahidrofurano (6 ml), fosfato potásico acuoso 3 M (5,91 ml, 17,7 mmol) y se desgasificó con argón. El recipiente se tapó y se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La

capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo 0-100 % en hexanos, para obtener 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo (0,327 g, 26 %) y 3-amino-5-bromobenzonitrilo recuperado (0,6 g): HPLC: TR = 0,74 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 214,0 [M+1]⁺.

Etapa 3: 3-((2-cloro-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo

A un recipiente que contenía 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo (80 mg, 0,375 mmol) se le añadió tolueno (2 ml), 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (85 mg, 0,413 mmol), carbonato de cesio (244 mg, 0,750 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triosopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (n.º de CAS 1310584-14-5, 7,4 mg, 9,38 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón a través de la mezcla de reacción. El recipiente se tapó con un tapón de rosca con septo de seguridad a presión a y se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-((2-cloro-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo (29 mg, 23 %): HPLC: TR = 0,93 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 339,1/340,9 ³⁵Cl/³⁷Cl [M+1]⁺.

Etapa 4: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo

A un recipiente de microondas se le añadió acetato sódico trihidrato (29,1 mg, 0,214 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,0 mg, 0,017 mmol), seguido de una solución de 3-((2-cloro-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzonitrilo (29 mg, 0,086 mmol) en dimetilacetamida (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón a través de la mezcla de reacción. El recipiente se calentó en un microondas a 180 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en diclorometano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo (7 mg, 27 %): HPLC: TR = 0,75 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 303,1 [M+1]⁺.

Etapa 5: 5-bencil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo

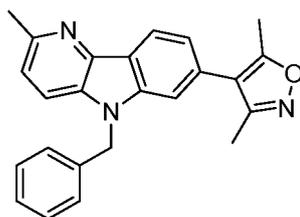
Al 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo (7 mg, 0,023 mmol) se le añadió dimetilformamida anhidra (1 ml), carbonato de cesio (22,6 mg, 0,069 mmol) y bromuro de bencilo (6 μ l, 0,046 mmol). El recipiente se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el producto N-bencilado en bruto, que se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 5-bencil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo (4,1 mg, 45 %): HPLC: TR = 1,03 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 393,2 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Etapa 6: 5-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida

Al 5-bencil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carbonitrilo (4,1 mg, 10,5 μ mol) en DMSO (0,6 ml) se le añadió carbonato potásico (4,3 mg, 0,031 mmol) y peróxido de hidrógeno al 35 % (0,027 ml, 0,313 mmol). Después de 2 h, se añadió carbonato potásico (4,3 mg, 0,031 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,027 ml, 0,313 mmol) y la reacción se calentó a 37 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua seguido de bisulfito sódico acuoso. La suspensión de color blanco resultante se filtró para obtener un residuo de color blanco y un filtrado turbio. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se combinó con el residuo original y se concentró para dar 4 mg de producto en bruto. Este producto se disolvió en un mínimo de acetato de etilo y se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos. El producto que contenía la fracción se concentró para dar 5-bencil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida (2,4 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 0,76 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 411,3 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,88 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 2H), 6,18 (s a, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 2

65 4-{5-bencil-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 2-cloro-N-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-metilpiridin-3-amina

5 A un recipiente que contenía 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)anilina (96 mg, 0,510 mmol) se le añadió 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (211 mg, 1,02 mmol), carbonato de cesio (332 mg, 1,02 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (n.º de CAS 1310584-14-5, 10,0 mg, 0,013 mmol) y tolueno (2 ml). La suspensión resultante se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla de reacción. El recipiente se tapó con un tapón con septo de seguridad a presión y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El lecho del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar 2-cloro-N-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-metilpiridin-3-amina (49 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo claro: HPLC: TR = 0,97 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 314,2/315,9 ³⁵Cl/³⁷Cl [M+1]⁺.

Etapa 2: 3,5-dimetil-4-(2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)isoxazol

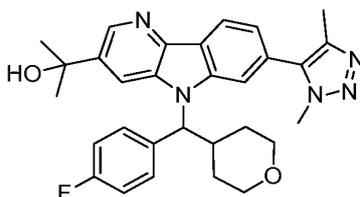
20 A una solución desgasificada de 2-cloro-N-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-metilpiridin-3-amina (49 mg, 0,156 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió acetato de paladio (5,6 mg, 0,025 mmol), tri(*terc*-butilfosfonio)tetrafluoroborato (9,1 mg, 0,031 mmol) y t-butóxido de potasio sólido (88 mg, 0,781 mmol). El recipiente se tapó con un tapón revestido de teflón de seguridad a presión y se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se le añadió acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar 3,5-dimetil-4-(2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)isoxazol (29 mg, 67 %): HPLC: TR = 0,61 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 278,1 [M+1]⁺.

Etapa 3: 4-{5-bencil-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

30 A un recipiente de 2 dram se le añadió una solución de 3,5-dimetil-4-(2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)isoxazol (29 mg, 0,105 mmol) en DMF (1 ml), carbonato de cesio (102 mg, 0,314 mmol) y bromuro de bencilo (0,025 ml, 0,209 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa combinada de acetato de etilo se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC MS preparativa de fase inversa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 4-(5-bencil-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-3,5-dimetil-isoxazol (22,6 mg, 59 %): HPLC: TR = 1,48 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 368,2 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 3

2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapa 1: 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con ácido 6-hidroxi-5-nitronicotínico (2,72 g, 14,8 mmol) y cloruro de tionilo (6,6 ml, 90 mmol), se purgó con N₂, se añadió DMF (0,11 ml, 1,42 mmol) después se calentó a reflujo con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (70 ml), se enfrió a 0 °C, después se añadió metanol (10 ml, 247 mmol), se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente según se calentaba el baño y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El sólido resultante se volvió a cristalizar en EtOH caliente, se recogió en hielo, el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al aire para proporcionar el producto (6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (2,433 g, 76 %) en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

Etapas 2: 6-(4-bromofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo

A una solución en agitación de 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (1,06 g, 4,89 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (1,12 g, 5,58 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,19 g, 0,260 mmol) en THF (46 ml) se le añadió fosfato tripotásico (3 M en H₂O, 4,6 ml, 13,8 mmol). Después de purgar con N₂ (vacío/N₂ x 3), la reacción se calentó a 75 °C con agitación. Después de 2,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat., se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 80 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla 62:26 (por LCMS) de 6-(4-bromofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo (1,79 g) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó tal cual en la etapa siguiente: 6-(4-bromofenil)-5-nitronicotinato de metilo: HPLC: TR = 1,31 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 337/339 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; 6-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo: HPLC: TR = 1,53 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 413/415 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

Etapas 3: 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-bromofenil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de 6-(4-bromofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo (1,79 g) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (2,54 g, 6,38 mmol) en 1,2-diclorobenceno (22 ml). El matraz se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío en alto vacío. El residuo se disolvió en THF y una pequeña cantidad de MeOH, se añadió SiO₂ (20 g), se concentró al vacío, después se secó al vacío durante una noche. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 60 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 120 g). Se obtuvo una mezcla ~3:1 de 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-bromofenil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (0,95 g) en forma de un sólido de color amarillo: HPLC para el 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo: TR = 0,82 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 305/307 ⁷⁹Br/⁸¹ Br [M+1]⁺.

Etapas 4: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió una mezcla de 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-bromofenil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (1,05 g, 3,44 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (1,50 g, 3,88 mmol) y TEA (0,96 ml, 6,89 mmol) en DMF (49 ml) y la solución transparente de color naranja se purgó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 5 min. Mientras se purgaba, se añadió yoduro de cobre (I) (107,6 mg, 0,565 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (262,5 mg, 0,227 mmol), después el matraz se equipó con un septo, se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C. Después de 3,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, después se secó al vacío durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 75 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 120 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se apartaron, las fracciones que contenían el producto impuro se combinaron, se añadió SiO₂ (10 g) y se concentraron. El material se volvió a purificar después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 70 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 220 g). Una vez más, el producto puro se combinó con el producto anterior y se apartó. Las fracciones de producto impuro se combinaron, se añadieron 2 g de SiO₂, se concentraron, se secaron al vacío durante una noche. Se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 70 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Las fracciones que contenían el producto en bruto se combinaron con las fracciones de producto anteriores y se concentraron. El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (431,1 mg, 39 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: HPLC: TR = 0,916 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 322 [M+1]⁺.

Etap 5: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

5 A una solución en agitación fría (0 °C) de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (36,5 mg, 0,114 mmol), (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (49,9 mg, 0,237 mmol) y trifetilfosfina (63,2 mg, 0,241 mmol) en tolueno (2.4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota durante 5 min mediante una jeringa DIAD (0,05 ml, 0,257 mmol), la solución se agitó durante 5 min, después se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se concentró al vacío, se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna seguido de MeOH al 0-30 %/DCM sobre 15 CV, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo el producto 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (24,6 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,179 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

Etap 6: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

20 A una solución fría (-15 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (24,6 mg, 0,048 mmol) en THF (1,0 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 0,26 ml, 0,780 mmol). Después de 20 min, la mezcla se calentó a ~ -6 °C, se colocó en un baño de hielo-agua durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 30 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ 4 g, cargado como solución en DCM), después se volvió a purificar por SFC (Berger SFC MGII; Chiralcel OD-H, 25 cm X 3 cm ID, 5 μm, 85,0 ml/min a 10 MPa (100 bar), Fase móvil: 77/23 CO₂/MeOH; Longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvo el producto (S)-2-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)propan-2-ol (8,7 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 0,971 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,21-1,39 (m, 2H), 0,97 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

Ejemplos 4-9

Los compuestos en la tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 1:

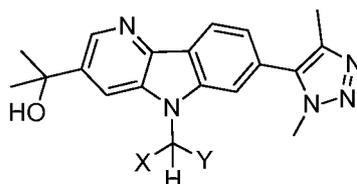
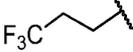
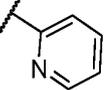
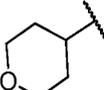
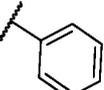
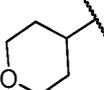
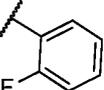


Tabla 1

Ejemplo	X	Y	TR de la HPLC (min)	LCMS (M+H)	Método de HPLC
4			1,711	528	A
5			1,728	420	A
6 Enantiómero A			1,44	509	A

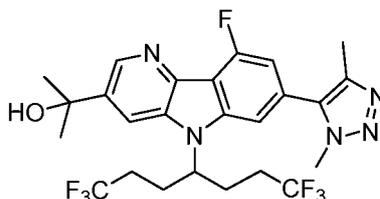
(continuación)

Ejemplo	X	Y	TR de la HPLC (min)	LCMS (M+H)	Método de HPLC
7 Enantiómero B			1,45	509	A
8			1,22	496	A
9			1,44	514	A

Métodos de HPLC para la tabla 1: A: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,1 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/NH₄OAc 10 mM, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 220 nm.

5 Ejemplo 10

2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



10

Etapas 1: 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo

15 A una solución en agitación de 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (297,7 mg, 1,38 mmol), ácido (4-bromo-2-fluorofenil)borónico (326,5 mg, 1,49 mmol) y PdCl₂(dppf) (48,7 mg, 0,067 mmol) en THF (14 ml) se le añadió fosfato tripotásico (3 M en H₂O, 1,4 ml, 4,20 mmol). La reacción se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y se calentó a 75 °C con agitación durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat., se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.

20 El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 50 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla ~3,7:1 (por LCMS) de 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo (456,6 mg): HPLC para el 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo: TR = 1,352 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 355/357 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

25

Etapas 2: 7-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una mezcla de 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo (456,6 mg, 1,29 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (615,3 mg, 1,54 mmol) en 1,2-diclorobenceno (5,2 ml) y el matraz se colocó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C durante 30 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se añadió SiO₂ (5 g), se concentró al vacío, después se secó al vacío durante una noche. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvo el producto 7-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (220,8 mg, 53 %) en forma de un sólido de color negro: HPLC: TR = 1,117 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 323/325 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

35

Etapa 3: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una mezcla de 7-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (220,8 mg, 0,683 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (342,8 mg, 0,888 mmol) y TEA (0,19 ml, 1,36 mmol) en DMF (14 ml) y la mezcla se purgó burbujando nitrógeno a través de la solución. Mientras se purgaba, se añadió yoduro de cobre (I) (30,3 mg, 0,159 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (49,8 mg, 0,043 mmol), el matraz se ajustó con un septo, después se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C con agitación durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se burbujó N₂ a través de la solución de reacción, después se añadió CuI (84,6 mg) y Pd(Ph₃P)₄ (98,5 mg) seguido de una solución de estannano (436,0 mg) en DMF (2 ml), el septo se reajustó, después se recalentó durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió SiO₂ (5 g), se concentró al vacío, después se secó al vacío durante una noche. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (85,6 mg, 37 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 0,956 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 340 [M+1]⁺.

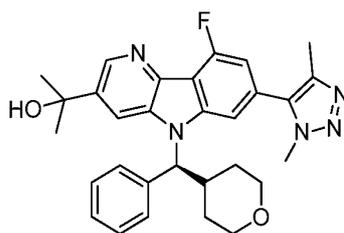
Etapa 4: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (42,4 mg, 0,125 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-ilo (70,1 mg, 0,185 mmol) y Cs₂CO₃ (126,0 mg, 0,387 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadió DMF (2,4 ml), después se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3). La reacción se calentó después a 80 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más tosilato y Cs₂CO₃ y la reacción se calentó durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl al 10 % (x3), NaCl sat. después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 7 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (38,5 mg, 57 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,278 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 546 [M+1]⁺.

Etapa 5: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (38,5 mg, 0,071 mmol) en THF (1,4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 376 µl, 1,13 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño de hielo-agua, se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, el residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µ. El material se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (19,1 mg, 50 %): HPLC: TR = 1,764 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm; MS (ES): m/z = 546 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s a, 1H), 8,21 (d a, J = 7,07 Hz, 1H), 7,82-8,00 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (dd a, J = 6,06, 10,43 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,03 (d a, J = 15,48 Hz, 3H), 2,52-2,66 (m, 2H), 2,17-2,41 (m, 7H), 1,73 (d a, J = 12,12 Hz, 2H), 1,59 (d a, J = 5,39 Hz, 6H).

Ejemplo 11**2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol**



Etapa 1: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

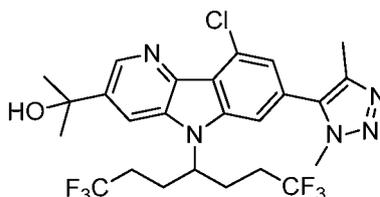
5 A una suspensión fría (0 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (38,6 mg, 0,114 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (45,4 mg, 0,236 mmol) y trifetilfosfina (62,0 mg, 0,236 mmol) en THF (2,4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota durante 1 min mediante una jeringa DIAD (0,05 ml, 0,257 mmol). La suspensión se disolvió rápidamente y la solución oscura se dejó
10 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró, se secó al vacío durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron, después se purificaron: Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 5 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de
15 columna, RediSep SiO₂ 24 g, cargado como solución en DCM. El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (33,1 mg, 57 %) se obtuvo en forma de una película de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,179 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

Etapa 2: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (33,1 mg, 0,064 mmol) en THF (1,3 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 344 μl, 1,03 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño de hielo-agua y se agitó 35 min más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, el residuo se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (8,8 mg, 26 %): HPLC: TR = 1,563 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm; MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 7,41 Hz, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 2H), 5,87 (d a, J = 11,11 Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,88 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,72 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 3,24 (t a, J = 11,44 Hz, 1H), 2,28 (s a, 3H), 1,59 (s a, 7H).

Ejemplo 12

2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapa 1: 6-(4-bromo-2-clorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2',3-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo

50 A una solución en agitación de 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (417,4 mg, 1,93 mmol), ácido (4-bromo-2-clorofenil)borónico (496,3 mg, 2,11 mmol) y PdCl₂(dppf) (76,5 mg, 0,105 mmol) en THF (18 ml) se le añadió fosfato tripotásico (3 M en H₂O, 1,8 ml, 5,40 mmol), se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 80 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró. El residuo se repartió entre

EtOAc y H₂O, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat., se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 60 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla ~2:1 (por LCMS) de 6-(4-bromo-2-clorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2',3'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo (656,2 mg): HPLC (para 6-(4-bromo-2-clorofenil)-5-nitronicotinato de metilo): TR = 1,391 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 371 [M+1]⁺.

Etapa 2: 7-bromo-9-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una mezcla de 6-(4-bromo-2-clorofenil)-5-nitronicotinato de metilo (656,2 mg, 1,77 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (847,3 mg, 2,13 mmol) en 1,2-diclorobenceno (7,2 ml) y el matraz se colocó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C durante 30 min, enfriado a temperatura ambiente, se concentró al vacío a alto vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se añadió SiO₂ (5 g), se concentró, después se secó al vacío durante una noche. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). El producto, 7-bromo-9-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (331,8 mg, 55 %), se obtuvo en forma de un sólido de color negro: HPLC: TR = 1,201 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 339 [M+1]⁺.

Etapa 3: 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una mezcla de 7-bromo-9-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (331,8 mg, 0,977 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (565,9 mg, 1,47 mmol) y TEA (0,28 ml, 2,01 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se purgó burbujeando nitrógeno a través de la solución. Mientras se purgaba, se añadió yoduro de cobre (I) (71,6 mg, 0,376 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (115,2 mg, 0,100 mmol), el matraz se equipó con un septo, después se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió SiO₂ (6 g), se concentró, después se secó al vacío. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). El producto, 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (109,8 mg, 32 %), se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 0,997 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 357/359 ³⁵Cl/³⁷Cl [M+1]⁺.

Etapa 4: 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente se le añadió 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (38,8 mg, 0,109 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-ilo (54,1 mg, 0,143 mmol) y Cs₂CO₃ (108,6 mg, 0,333 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadió DMF (2,4 ml), después se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3). La reacción se calentó después a 80 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más tosilato y Cs₂CO₃ y la reacción se calentó durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl al 10 % (x3), después NaCl sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 7 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (41,7 mg, 68 %), se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,234 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 562 [M+1]⁺.

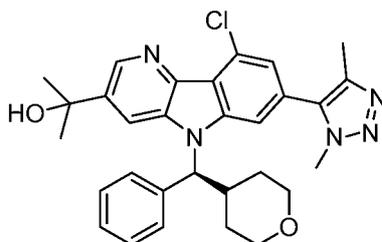
Etapa 5: 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (41,7 mg, 0,074 mmol) en THF (1,5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 396 µl, 1,19 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño de hielo-agua y se agitó 55 min más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, el residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µm. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (15,7 mg, 38 %): HPLC: TR = 1,855 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato

de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm; MS (ES): m/z= 562 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d a, J = 3,70 Hz, 1H), 8,22 (d a, J = 7,07 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d a, J = 4,04 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,02 (d a, J = 15,82 Hz, 3H), 2,58 (d a, J = 5,39 Hz, 1H), 2,18-2,41 (m, 7H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,59 (d a, J = 6,06 Hz, 6H).

Ejemplo 13

2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapa 1: 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

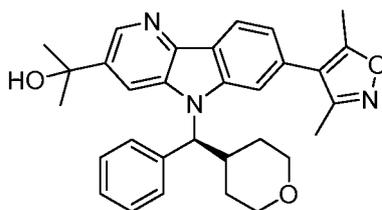
A una suspensión fría (0 °C), en agitación, de 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (40,3 mg, 0,113 mmol), se le añadió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (43,6 mg, 0,227 mmol) y trifetilfosfina (65,2 mg, 0,249 mmol) en THF (2,4 ml) en atmósfera de N₂ gota a gota durante 1 min mediante una jeringa DIAD (0,05 ml, 0,257 mmol). La suspensión se disolvió rápidamente y la solución oscura se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró, se secó al vacío durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 10 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 7 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH durante 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (93,3 mg, > 100 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, el material impuro se usó tal cual sin más purificación en la etapa siguiente: HPLC: TR = 1,240 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 530/532 ³⁵Cl/³⁷Cl [M+1]⁺.

Etapa 2: 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una suspensión fría (-78 °C), en agitación, de 9-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (59,9 mg, 0,113 mmol) en THF (23 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 603 μl, 1,81 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño de hielo-agua y se agitó 30 min más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, el residuo se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-85 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (10,4 mg, 17 %): HPLC: TR = 1,656 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm; MS (ES): m/z= 530 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 7,74 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 1H), 5,89 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,88 (d a, J = 10,43 Hz, 1H), 3,71 (d a, J = 9,76 Hz, 1H), 3,24 (t a, J = 11,61 Hz, 1H), 2,27 (s a, 3H), 1,73 (d a, J = 11,78 Hz, 1H), 1,60 (s a, 7H), 1,19-1,35 (m, 1H), 0,92 (d a, J = 12,12 Hz, 1H).

Ejemplo 14

2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapa 1: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

5

A una suspensión en agitación de 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (300,4 mg, 0,985 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (178,3 mg, 1,265 mmol) y PdCl₂(dppf) (21,1 mg, 0,029 mmol) en THF (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosfato tripotásico (1,0 ml, 3,0 mmol), se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, NaCl sat., después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y THF, se añadió SiO₂ (6 g), se concentró, se secó al vacío durante una noche. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvo una mezcla 77:23 de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (247,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC (para 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo): TR = 0,76 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 322 [M+1]⁺.

10

15

20

Etapa 2: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (57,2 mg, 0,178 mmol), (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (71,0 mg, 0,369 mmol) y trifenilfosfina (96,4 mg, 0,368 mmol) en THF (3,6 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,07 ml, 0,360 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras el baño se calentaba y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (229,8 mg) en forma de un aceite de color ámbar: HPLC (para 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo): HPCL: TR = 1,00 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 496 [M+1]⁺.

25

30

35

Etapa 3: 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (88 mg, 0,178 mmol) en THF (3,6 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 1,2 ml, 3,60 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño a 0 °C y se agitó 50 min más. A la reacción se le añadió 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, se disolvió en 2 ml de DMF, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µm. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (24,5 mg, 28 %): HPCL: TR = 1,828 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 496 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 7,74 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 7,74 Hz, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 5,80 (d a, J = 11,11 Hz, 1H), 3,88 (d a, J = 10,43 Hz, 1H), 3,72 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 3,25 (t a, J = 11,44 Hz, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,28 (s a, 3H), 1,72 (d a, J = 12,45 Hz, 1H), 1,59 (s, 7H), 1,20-1,36 (m, 1H), 0,95 (d a, J = 12,12 Hz, 1H).

40

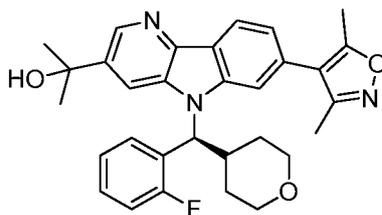
45

50

55

Ejemplo 15

2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapa 1: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

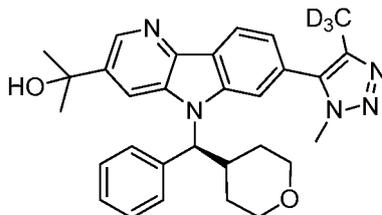
A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (58,4 mg, 0,182 mmol), (R)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (105,9 mg, 0,504 mmol) y trifenil-fosfina (101,9 mg, 0,389 mmol) en THF (3,6 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,07 ml, 0,360 mmol) gota a gota, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras el baño se calentaba y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (134,0 mg) en forma de un aceite de color ámbar: HPLC (para 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo): TR = 1,00 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 514 [M+1]⁺.

Etapa 2: 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (93 mg, 0,182 mmol) en THF (3,7 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 1,2 ml, 3,60 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño a 0 °C y se agitó 40 min más. A la reacción se le añadió 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se concentró, se disolvió en 2 ml de DMF y se filtró a través de una membrana de 4 µ. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (22,3 mg, 23 %): HPCL: TR = 1,814 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z= 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s a, 1H), 8,15-8,25 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,23 (d a, J = 7,74 Hz, 1H), 7,10 (t a, J = 9,09 Hz, 1H), 5,98 (d a, J = 10,77 Hz, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,70 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,44 (s a, 3H), 2,28 (s a, 3H), 1,74 (d a, J = 11,78 Hz, 1H), 1,48-1,68 (m, 7H), 1,32 (d a, J = 8,75 Hz, 1H), 0,76 (d a, J = 12,45 Hz, 1H).

Ejemplo 16

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



Etapa 1: 7-bromo-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-bromofenil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió 7-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (99,6 mg, 0,326 mmol), (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol

(127,9 mg, 0,665 mmol) y trifetilfosfina (180,2 mg, 0,687 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadió THF (6,6 ml), después se enfrió a 0 °C. A reacción se le añadió DIAD (0,13 ml, 0,669 mmol), se agitó durante 5 min, después el recipiente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo gomoso se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH. Se añadió agua y se precipitó un sólido. Se recogió por filtración y se secó al aire durante una noche. Se obtuvo una mezcla 83:17 de 7-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-bromofenil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (125,8 mg) en forma de un sólido de color crema: HPLC (para 7-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo): TR = 1,09 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 479/481 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

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

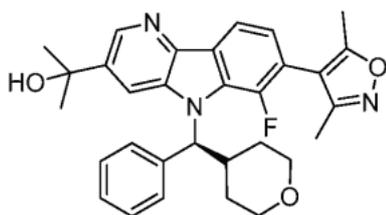
En un recipiente de 4 ml había una mezcla de 7-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo y 7-(4-bromofenil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (51,7 mg), 4-(²H₃)metil-1-(trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (46,0 mg, 0,267 mmol) y tetrabutilacetato de amonio (63,5 mg, 0,211 mmol) en NMP (0,2 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió aducto de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio-cloroforno (10,6 mg, 10,2 µmol), se cerró herméticamente el recipiente en atmósfera de N₂, después se calentó a 100 °C en un bloque de calentamiento con agitación durante 3 h. La reacción se apartó del bloque de calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente, después a la reacción se le añadió TBAF (1 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol) y se agitó durante 50 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl al 10 %, NaCl sat., después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 50 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo el producto (12,2 mg, 23 %) en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 0,91 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 499 [M+1]⁺.

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

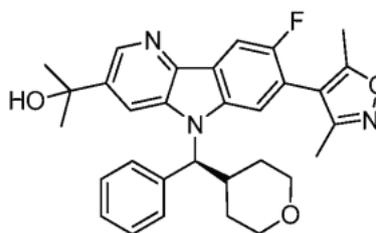
A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (12,2 mg, 0,024 mmol) en THF (1,0 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 0,17 ml, 0,510 mmol), se agitó durante 20 min, se colocó en un baño a 0 °C y se agitó 20 min más. A la reacción se le añadió 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó y se concentró. Se disolvió en 2 ml de DMF, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µm. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-75 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (3,4 mg, 27 %): HPLC: TR = 2,176 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 499 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,64 (d a, J = 7,41 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 1H), 5,83 (d a, J = 11,11 Hz, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,72 (d a, J = 10,10 Hz, 1H), 3,25 (t a, J = 11,44 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,71 (d a, J = 12,79 Hz, 1H), 1,60 (s a, 6H), 1,21-1,35 (m, 1H), 0,96 (d a, J = 11,44 Hz, 1H).

Ejemplos 17 y 18

2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol y 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Ejemplo 17



Ejemplo 18

Etapas 1: 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2,3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo

5

A una solución en agitación de 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (759,7 mg, 3,51 mmol), ácido (4-bromo-3-fluorofenil)borónico (879,1 mg, 4,02 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (121,1 mg, 0,166 mmol) en THF (33 ml) se le añadió fosfato tripotásico (3 M en H_2O , 3,3 ml, 9,90 mmol), se purgó con N_2 (vacío/ N_2 x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 50 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, después el filtrado se lavó con H_2O y NaCl sat., se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B= $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO_2 de 80 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo una mezcla 69:25 (por LCMS) de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo y 6-(4'-bromo-2,3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo (900,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo: TR = 1,04 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 355/357 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+1]^+$; HPLC de 6-(4'-bromo-2,3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-5-nitronicotinato de metilo: TR = 1,17 min; MS (ES): m/z = 449/451 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+1]^+$;

10

15

20

Etapas 2: 7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo, 7-bromo-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo, 7-(4-bromo-3-fluorofenil)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(4-bromo-3-fluorofenil)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo impuro (900,9 mg, 2,54 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1,21 g, 3,04 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) y el matraz se calentó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C durante 55 min. Se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió en THF y una pequeña cantidad de MeOH, se añadió SiO_2 (10 g), se concentró, después se secó al vacío. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 70 % usando disolvente A/B= $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO_2 de 80 g). Se obtuvo una mezcla 39:41:11:9 de productos que incluía tanto productos isoméricos como subproductos isoméricos homologados que contenían bifenil (509,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo: HPLC del isómero 1: TR = 0,88 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 323/325 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+1]^+$; HPLC del isómero 2: TR = 0,90 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 323/325 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+1]^+$; la HPLC de los subproductos homologados no se proporciona.

30

35

40

Etapas 3: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de 7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo impuro (116,7 mg, 0,361 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (69,8 mg, 0,495 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20,3 mg, 0,028 mmol) en THF (3,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosfato de tripotasio (0,36 ml, 1,08 mmol), se purgó con N_2 (vacío/ N_2 x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , NaCl sat., después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y THF, se añadió SiO_2 (6 g), se concentró, se secó al vacío durante una noche. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B= $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO_2 de 40 g). Se obtuvo una mezcla de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (108,6 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: HPLC (productos coeluidos): TR = 0,83 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 340 $[\text{M}+1]^+$.

45

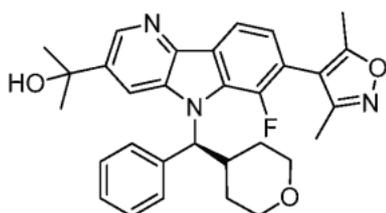
50

55

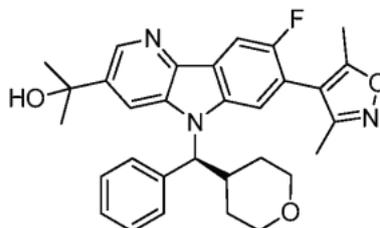
Etapas 4: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

5 A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (108 mg, 0,319 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (128,5 mg, 0,668 mmol) y trifenilfosfina (174,0 mg, 0,663 mmol) en THF (6,4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,13 ml, 0,669 mmol) gota a gota, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras el baño se calentaba y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 60 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo la mezcla de regioisómeros (310,9 mg) en forma de un aceite de color ámbar: la HPLC mostró ambos regioisómeros: TR = 1,06/1,07 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

15 **Etap 5: 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol y 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol**



Ejemplo 17

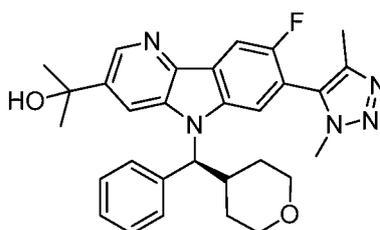


Ejemplo 18

20 A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (164 mg, 0,319 mmol) en THF (6,4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 2,1 ml, 6,30 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño a 0 °C y se agitó 30 min más. A la reacción se le añadió 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían ambos isómeros se recogieron y se concentraron y la mezcla se purificó otra vez por SFC (Berger SFC MGII, Columna: Quiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 μm, Caudal: 85,0 ml/min, Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH, Longitud de onda del detector: 220 nm, Prep. de muestra y volumen de inyección: 3000 μl de 106 mg disueltos en 7 ml de MeOH). Se obtuvo 2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)propan-2-ol (23,5 mg, 14 %): HPLC: TR = 0,89 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,42-7,68 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 5,90 (d a, J = 11,00 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,89 (d a, J = 10,12 Hz, 1H), 3,76 (d a, J = 11,22 Hz, 1H), 3,44-3,57 (m, 1H), 1,81 (s a, 1H), 1,56 (s a, 7H), 1,24-1,40 (m, 1H), 1,04 (d a, J = 10,56 Hz, 1H); y 2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)propan-2-ol (21,4 mg, 13 %): HPLC: TR = 0,87 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 5,80 (d, J = 11,22 Hz, 1H), 3,89 (d a, J = 9,24 Hz, 1H), 3,74 (d a, J = 9,24 Hz, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,60 (s, 7H), 1,20-1,36 (m, 1H), 0,98 (d a, J = 12,76 Hz, 1H).

40 **Ejemplo 19**

2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



45 **Etap 1: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo**

Una solución en agitación de 7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo, el regioisómero 8-fluoro y los homólogos (372,8 mg, 1,15 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (593,2 mg, 1,54 mmol) y trietilamina (0,41 ml, 2,94 mmol) en DMF (23 ml) a temperatura ambiente se burbujeó con N₂ durante 5 min. Durante el burbujeo, se añadieron yoduro de cobre (I) (65,4 mg, 0,343 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (130,7 mg, 0,113 mmol), el matraz se cerró herméticamente con un septo y la reacción se calentó a 95 °C con agitación durante una noche. A la reacción se le añadió más estannano (735 mg), Pd(PPh₃)₄ (22,5 mg), y CuI (125 mg), se recalentó a 95 °C otra vez durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se filtró a través de Celite, el lecho se lavó con EtOAc, después se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 15 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvieron 322 mg de un sólido de color amarillo oscuro. La LCMS mostró una mezcla de isómeros del producto. El residuo se disolvió en ~5 ml de DMF, se purificó otra vez en ISCO de fase inversa (gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B = agua con TFA al 0,1 % TFA a CH₃CN con TFA al 0,1 % sobre 20 volúmenes de columna, C18-100 g Gold). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron parcialmente. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (113,9 mg): HPLC: TR = 0,74 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

Etapa 2: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

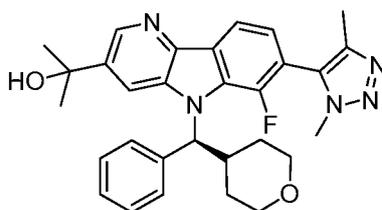
A una solución en agitación de una mezcla de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (113,9 mg, 0,336 mmol) y metanosulfonato de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (186,8 mg, 0,691 mmol) en DMF (3,3 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (329,7 mg, 1,01 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 48 h. A la reacción se le añadió más mesilato (145,7 mg) y Cs₂CO₃ (338,4 mg), se calentó a 80 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl al 10 % (3x), NaCl sat., después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvieron 145,6 mg de un sólido de color amarillo. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), se purificó por HPLC preparativa (Luna 5 u C18 (21,2x100 mm), H₂O/MeOH con TFA al 0,1 %, 10 min, 254 nm). La LCMS del sólido de color amarillo mostró un único pico con una m/z consistente con el producto. La proporción de los regioisómeros se desconoce. La RMN ¹H del sólido de color amarillo sugiere de manera predominante el regioisómero 8-F, una pequeña cantidad del isómero 6-F. Se obtuvo el producto (7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (48,8 mg, 28 %)): HPLC: TR = 0,96 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

Etapa 3: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-oxan-4-il(fenil)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (48,4 mg, 0,094 mmol) en THF (1,9 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 628 µl, 1,89 mmol), se agitó durante 15 min, después se calentó a 0 °C y se agitó 45 min más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se disolvió en 2 ml de DMF, se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Se obtuvo el producto (25,9 mg, 54 %): HPLC: TR = 2,279 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 9,42 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 7,74 Hz, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 1H), 5,82 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,89 (d a, J = 13,13 Hz, 2H), 3,73 (d a, J = 8,75 Hz, 1H), 3,47 (t a, J = 11,28 Hz, 1H), 3,25 (t a, J = 11,28 Hz, 1H), 2,54 (s, 6H), 2,20 (s a, 3H), 1,68 (d a, J = 12,79 Hz, 1H), 1,60 (s, 7H), 1,23-1,36 (m, 1H), 0,98 (d a, J = 12,79 Hz, 1H).

Ejemplo 20

2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-oxan-4-il(fenil)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Etapas 1: 7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-bromo-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo impuro (1,6671 g, 4,69 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (2,25 g, 5,65 mmol) en 1,2-diclorobenceno (19 ml) y el matraz se calentó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C durante 35 min, se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió en THF y una pequeña cantidad de MeOH, se añadió SiO₂ (17 g), se concentró, después se secó al vacío. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 120 g). Se obtuvieron 3,66 g de un sólido de color pardo. El material se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexano/EtOAc sobre 18 volúmenes de columna, RediSep GOLD SiO₂ 220 g). Se obtuvieron varias fracciones limpias del primer isómero de elución y varias fracciones de una mezcla de compuestos. El material limpio se combinó y se apartó y las fracciones mezcladas se volvieron a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 50 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 120 g). Las fracciones del primer isómero de elución se combinaron con los obtenidos anteriormente. La RMN ¹H mostró que este era el isómero 6-F (7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo). Se obtuvo el isómero 6-F (190,1 mg, 13 %): HPLC: TR = 0,91 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, MeOH/H₂O/TFA al 0 1 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 323/325 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,95, 8,39 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

10

15

20

25

También se obtuvo el isómero 8-F (7-bromo-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo) (301,5 mg, 20 %): La RMN ¹H mostró que esta era una mezcla del isómero 8-F principalmente, junto con pequeñas cantidades de otros subproductos. HPLC: TR = 0,90 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, MeOH/H₂O/TFA al 0 1 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 323/325 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

30

Etapas 2: 7-bromo-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-bromo-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (94,3 mg, 0,292 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (113,4 mg, 0,590 mmol) y trifetilfosfina (152,7 mg, 0,582 mmol) en THF (6,0 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,11 ml, 0,566 mmol) gota a gota mediante una jeringa, se agitó durante 5 min, después se retiró del baño de hielo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). El producto aún impuro se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH y se añadió agua hasta que se hizo lechosa. La mezcla de reacción se calentó hasta que se disolvió por completo y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se dejó secar al aire. El producto, 7-bromo-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (97,2 mg, 67 %) se obtuvo en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 1,18 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 497/499 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

35

40

45

50

Etapas 3: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A un recipiente de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió 7-bromo-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (63,5 mg, 0,128 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (70,4 mg, 0,182 mmol) en DMF (2,7 ml). Se burbujeó N₂ a través de la solución de agitación durante 5 min, después, mientras el burbujeo continuaba, se añadieron Pd(PPh₃)₄ (17,4 mg, 0,015 mmol) y yoduro de cobre (I) (13,4 mg, 0,070 mmol), el recipiente se tapó, después se calentó a 95 °C con agitación durante una noche. La mezcla de reacción de color negro se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción se le añadió más organoestaño (98,2 mg) en DMF (1,0 ml) y Et₃N (0,05 ml), se burbujeó N₂ a través de la mezcla durante 5 min, después se añadieron CuI (14,1 mg) y Pd(PPh₃)₄ (23,0 mg), se tapó y se volvió a calentar a 95 °C con

55

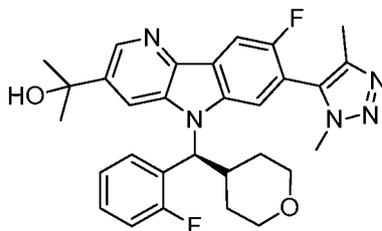
agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (109,2 mg, > 100 %; contaminación con O=PPh₃) se obtuvo en forma de una película de color amarillo claro: HPLC: TR = 0,97 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺.

10 Etapa 4: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (65,7 mg, 0,128 mmol) en tetrahidrofurano (2560 μ l) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 853 μ l, 2,56 mmol), se agitó durante 10 min, después se calentó en un baño de hielo y se agitó 20 min más. La reacción se interrumpió con 4 ml de NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ m y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (7,2 mg, 11 %): HPLC: TR = 1,54 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 514 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s a, 1H), 8,17 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,14-7,38 (m, 4H), 5,84 (d a, J = 10,77 Hz, 1H), 3,85 (d a, J = 10,10 Hz, 1H), 3,71 (d a, J = 10,43 Hz, 1H), 3,46 (t a, J = 11,28 Hz, 1H), 3,27 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (s a, 2H), 1,75 (s a, 1H), 1,51 (s a, 6H), 1,28 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 1,00 (d a, J = 11,78 Hz, 1H).

Ejemplo 21

2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Ruta 1:

40 Etapa 1: 7-bromo-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-bromo-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (101,4 mg, 0,314 mmol), (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (141,3 mg, 0,672 mmol) y trifetilfosfina (173,5 mg, 0,661 mmol) en THF (6,2 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,12 ml, 0,617 mmol) gota a gota mediante una jeringa, se agitó durante 5 min, después se retiró del baño de hielo y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 7-bromo-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (83,0 mg, 51 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,13 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 515/517 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

55 Etapa 2: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió 7-bromo-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo

(66,1 mg, 0,128 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (104,5 mg, 0,271 mmol) en DMF (2,6 ml). Se burbujeó N₂ a través de la solución de agitación durante 5 min, después, mientras el burbujeo continuaba, se añadieron Pd(Ph₃P)₄ (17,9 mg, 0,015 mmol) y yoduro de cobre (I) (19,6 mg, 0,103 mmol), el recipiente se tapó, después se calentó a 95 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, después se cargó a CH₂Cl₂:MeOH, se añadió un gradiente a MeOH al 20 %, después al 60 % después al 100 %, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (19,9 mg, 29 %) se obtuvo en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 0,97 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 532 [M+1]⁺.

Etapa 3: 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (19,9 mg, 0,037 mmol) en tetrahydrofurano (1,0 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et₂O, 0,250 ml, 0,749 mmol), se agitó durante 15 min, después se calentó a 0 °C y se agitó 15 min más. La mezcla de reacción se inactivó con 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ, después se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (5,1 mg, 25 %): HPLC: TR = 1,53 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z= 532 [M+1]⁺.

Ruta 2:

Etapa 1: (5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (765,3 mg, 2,54 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (1,08 g, 2,80 mmol) y trietilamina (0,71 ml, 5,09 mmol) en DMF (25 ml), se purgó con N₂ burbujeando a través de la solución durante 5 min. A la mezcla se le añadió Pd(PPh₃)₄ (287,2 mg, 0,249 mmol) y yoduro de cobre (I) (101,6 mg, 0,533 mmol), el matraz se cerró herméticamente con un septo, después se calentó a 95 °C con agitación durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 80 g, cargado como solución en DCM). El producto, 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (316,4 mg, 46 %) se obtuvo en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 0,84 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 270/272 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3 (H-H), 7,6 Hz (H-F), 1H), 3,92 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 2: Ácido (4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)borónico

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (583,7 mg, 2,16 mmol) en THF (22 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 1,5 ml, 2,4 mmol), se agitó durante 20 min. A la reacción se le añadió borato de triisopropilo (0,62 ml, 2,67 mmol), se agitó durante 2 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y HCl 1 M, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto, ácido (4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)borónico (460,8 mg, 91 %) se obtuvo en forma de una goma de color amarillo claro: HPLC: TR = 0,59 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 236 [M+1]⁺.

Etapa 3: 6-(4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo

A una solución en agitación de 6-bromo-5-nitronicotinato de metilo (248,6 mg, 0,952 mmol), ácido (4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)borónico (260,6 mg, 1,11 mmol) y PdCl₂(dppf) (42,2 mg, 0,058 mmol) en THF (9,3 ml) se le añadió fosfato de tripotasio (3 M en H₂O, 0,93 ml, 2,79 mmol), se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y la reacción se calentó

a 75 °C con agitación durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 60 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvo el producto (6-(4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo (130 mg, 37 %): HPLC: TR = 0,83 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 372 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,59, 10,03 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,71, 7,95 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (d, J = 1,10 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H).

10 Etapa 4 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo y 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

Se cargó un recipiente de 20 ml con 6-(4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)-5-nitronicotinato de metilo (130 mg, 0,350 mmol) y DPPE (165,4 mg, 0,415 mmol) en 2,3-diclorobenceno (3,5 ml) y los contenidos se calentaron a 170 °C con agitación durante 15 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en THF, se añadió SiO₂ (2 g), se concentró, después se secó al vacío. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvo una mezcla 1:1 (por LCMS) de isómeros (218,5 mg) en forma de un sólido de color castaño: HPLC: TR = 0,73/0,74 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 372 [M+1]⁺.

25 Etapa 5 Compuesto de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo con 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de la mezcla 1:1 de los isómeros 6-F y 8-F (119 mg, 0,350 mmol) y metanosulfonato de (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (148,9 mg, 0,516 mmol) en DMF (3,5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (231,9 mg, 0,712 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C con agitación durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió más mesilato (176 mg) en forma de una solución en DMF (1 ml), después se recalentó durante 48 h más. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por SFC (Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 µm en un instrumento Berger SFC MGII; caudal de 85,0 ml/min; Fase móvil: 85/15 CO₂/MeOH; longitud de onda del detector: 220 nm; Prep. de muestra y volumen de inyección: 3000 µl de 51 mg disueltos en 7 ml de MeOH con ACN). Se obtuvo 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (12,6 mg, 6,8 %): HPLC: TR = 0,95 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 532 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ 9,08 (d, J = 1,68 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,26 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 5,80, 7,93 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,08 (dd a, J = 8,77, 10,45 Hz, 1H), 6,23 (dd a, J = 3,43, 10,91 Hz, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,75 (dd a, J = 2,29, 11,60 Hz, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (d a, J = 12,66 Hz, 1H), 1,54 (d a, J = 10,83 Hz, 1H), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,02 (d a, J = 13,28 Hz, 1H).

También se obtuvo 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (20,5 mg, 11 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ 9,06 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,46 Hz, 2H), 7,26-7,44 (m, 2H), 7,03-7,17 (m, 1H), 6,17 (d, J = 11,44 Hz, 1H), 3,81-4,02 (m, 7H), 3,69 (d a, J = 8,80 Hz, 1H), 3,33-3,54 (m, 2H), 3,20 (t a, J = 11,00 Hz, 1H), 2,18 (s a, 3H), 1,59-1,78 (m, 2H), 1,28-1,46 (m, 1H), 0,76 (d a, J = 11,88 Hz, 1H).

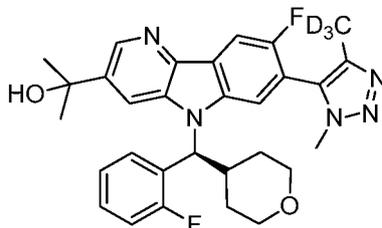
50 Etapa 6: 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de metilo (20,5 mg, 0,039 mmol) en tetrahydrofurano (1,0 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et₂O, 0,257 ml, 0,771 mmol), se agitó durante 25 min, se calentó a 0 °C y se agitó 25 min más. La reacción se interrumpió con 4 ml de NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 50 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 4 g, cargado como solución en DCM). El producto, 2-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)propan-2-ol (17,2 mg, 81 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 0,78 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 532 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 8,06 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (ddd, J = 10,9, 8,1, 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,74 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,51 (td, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 3,44-3,30 (m, 1H), 3,26 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,73 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 2,9 Hz, 7H), 1,43-1,31 (m, 1H), 0,94 (d, J =

13,1 Hz, 1H).

Ejemplo 22

5 **2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**



10 **Etapas 1: (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol**

A una solución en agitación de 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (1,00 g, 3,34 mmol) y metanosulfonato de (R)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (1,37 g, 4,75 mmol) en DMF (13,35 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (3,25 g, 9,97 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C con agitación durante 48 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, LiCl al 10 % (x3), NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 80 g, cargado como solución en DCM). El producto, (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (1,20 g, 73 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 1,18 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 491 [M+1]⁺.

25 **Etapas 2: (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona**

A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (199,2 mg, 0,405 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (222,8 mg, 0,617 mmol), Pd(PPh₃)₄ (49,7 mg, 0,043 mmol) y yoduro de cobre (I) (21,7 mg, 0,114 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadió DMF (8,1 ml), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). Se añadió Et₃N (0,11 ml, 0,789 mmol) y la reacción se calentó después a 95 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con LiCl al 10 % (3x50 ml), NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo anterior se disolvió en THF (20 ml), se añadió HCl 3 M (10 ml) y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con K₂HPO₄ 1,5 M, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). El producto, (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (112,9 mg, 61 %) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: HPLC: TR = 1,06 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 455 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 5,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,54 (td, J=11,8, 2,1 Hz, 1H), 3,35 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,24-3,07 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,88 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,43-1,29 (m, 2H), 0,98 (d, J = 14,3 Hz, 1H).

55 **Etapas 3: 1-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona**

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (89,9 mg, 0,198 mmol), 1-metil-4-(²H₃)metil-5-tributylestannil-1H-1,2,3-triazol (155,2 mg, 0,399 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,4 mg, 0,020 mmol) y Cs₂CO₃ (146,9 mg, 0,451 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo, se añadieron dioxano (4,0 ml) y triciclohexilfosfina (30 % en tolueno, 44,2 mg, 0,047 mmol), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 115 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 u y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 20 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). El producto (29,8 mg, 29 %) se obtuvo en forma de una película de color amarillo: HPLC: TR = 0,91 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS

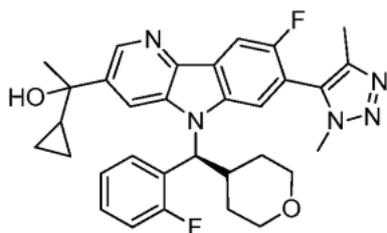
(ES): $m/z = 519 [M+1]^+$.

Etapla 4: 2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

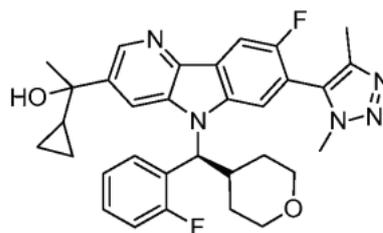
5 A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 1-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona (29,8 mg, 0,057 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,19 ml, 0,570 mmol), en agitación durante 15 min, se calentó a 0 °C y se agitó 30 min más. Se añadió NH₄Cl (5 ml), se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 50 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 4 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar sobre ISCO (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). El producto (12,6 mg, 38 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 1,060 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): $m/z = 535 [M+1]^+$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,12 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,02 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,88 (d a, J = 8,75 Hz, 3H), 3,70 (d a, J = 8,08 Hz, 1H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,54 (s, 6H), 1,71 (d a, J = 11,78 Hz, 1H), 1,57 (s a, 7H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,19-1,27 (m, 1H), 0,79 (d a, J = 12,12 Hz, 1H).

Ejemplos 23 y 24

25 **1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ol**



Diastereómero 1, ejemplo 23



Diastereómero 2, ejemplo 24

30 **Etapla 1: 1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona**

A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (174,8 mg, 0,384 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (305,1 mg, 0,790 mmol), Pd₂(dba)₃ (41,1 mg, 0,045 mmol) y Cs₂CO₃ (257,5 mg, 0,790 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadieron dioxano (3,8 ml) y triciclohexilfosfina (30 % en tolueno, 75,7 mg, 0,081 mmol), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 115 °C con agitación durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 u y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). El producto, 1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (45,4 mg, 23 %) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: HPLC: TR = 0,91 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): $m/z = 516 [M+1]^+$.

50 **Etapla 2: 1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ol**

55 A una solución fría (-78 °C), en agitación, de 1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (45,4 mg, 0,088 mmol) en tetrahidrofurano (1,8 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol), se agitó durante 10 min, después se calentó a 0 °C, se agitó 35 min más. A la reacción se le añadió más Grignard (1,8 ml), se agitó 40 min, después se colocó en un congelador a -30 °C durante una noche. La reacción se colocó una vez más en

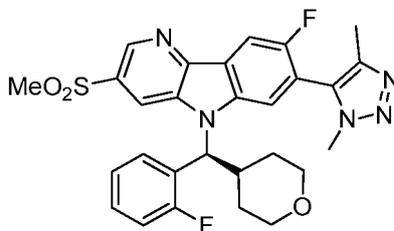
un baño a 0 °C, se agitó durante 10 min, momento en el que se añadieron 4 ml de NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2,0 ml) y se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 2,0 ml, 1,0 mmol), se agitó durante 15 min, se colocó en un baño a 0 °C y se agitó 15 min más. A la reacción se le añadió NH₄Cl sat., se calentó a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaCl sat. después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 15 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH sobre 25 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar por SFC (Columna: OJ 25 X 3 cm ID, 5 µm en un instrumento Berger SFC MGII; caudal: 85,0 ml/min; fase móvil: 88/12 CO₂/(50/50 MeOH/ACN); longitud de onda del detector: 314 nm; Prep. de muestra y volumen de inyección: 1500 µl de 35 mg disueltos en 5 ml de MeOH/ACN).

Se obtuvo el diastereómero 1, (1-ciclopropil-1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanol (3,0 mg, 6 %)), en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 1,140 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 558 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s a, 2H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,03 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,98-3,84 (m, 4H), 3,73 (d a, J = 11,9 Hz, 1H), 3,48 (t a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,21 (s a, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (d a, J = 12,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,83 (d a, J = 13,4 Hz, 2H), 0,56-0,33 (m, 3H), 0,23 (s a, 1H).

Se obtuvo el diastereómero 2, (1-ciclopropil-1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanol (4,7 mg, 9 %)), en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 1,136 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 558 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,18 (t a, J = 7,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,02 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H), 3,72 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,49 (t a, J = 10,9 Hz, 1H), 3,20 (t a, J = 11,0 Hz, 1H), 2,21 (s a, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,59 (s a, 4H), 1,41-1,26 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,90-0,74 (m, 2H), 0,56-0,47 (m, 1H), 0,46-0,32 (m, 2H), 0,32-0,21 (m, 1H).

Ejemplo 25

5-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Ruta 1:

40

Etapas 1: 5-bromo-2-(4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)-3-nitropiridina

A una solución en agitación de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (226 mg, 0,802 mmol), ácido (4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)borónico (282,6 mg, 1,20 mmol) y PdCl₂(dppf) (29,3 mg, 0,040 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió fosfato de tripotasio (3 M en H₂O, 802 µl, 2,41 mmol), se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo el producto (190 mg, 61 %): HPLC: TR = 0,91 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 392 [M+1]⁺.

Etapas 2: compuesto de 3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol y 3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol

55

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-(4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-fluorofenil)-3-nitropiridina (190,7 mg, 0,486 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (241,9 mg, 0,607 mmol) en 1,2-diclorobenceno (2,0 ml), después se calentó a 170 °C con agitación durante 25 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se aplicó directamente a una columna ISCO y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf,

gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvo el isómero 6-F (3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (45,7 mg, 26 %): HPLC: TR = 0,83 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 360/362 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

También se obtuvo el isómero 8-F (3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (25,2 mg, 14 %): HPLC: TR = 0,85 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 360/362 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Etapas 3: 3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución fría (0 °C), en agitación, de 3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (25,2 mg, 0,070 mmol), (R)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (32,6 mg, 0,155 mmol) y trifetilfosfina (39,3 mg, 0,150 mmol) en THF (1.4 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,03 ml, 0,154 mmol) gota a gota mediante una jeringa, se agitó durante 5 min, después se retiró del baño de hielo y se agitó durante 2 h más. Se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/EtOAc sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Se obtuvo el producto (3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (24,3 mg, 63 %): HPLC: TR = 1,07 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 552/554 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

Etapas 4: 5-{8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil)-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Un recipiente, equipado con un septo recubierto de teflón, que contenía 3-bromo-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (24,3 mg, 0,044 mmol), metanosulfonato de sodio (19,2 mg, 0,188 mmol), yoduro de cobre (I) (6,8 mg, 0,036 mmol), L-prolina (5,1 mg, 0,044 mmol) y carbonato de cesio (8,9 mg, 0,027 mmol) en DMSO (1,5 ml) se purgó al vacío con nitrógeno (3x), se envolvió con una lámina para protegerlo de la luz y se calentó a 100 °C durante 7 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió AcOH (0,1 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 23-63 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (4,8 mg, 19 %): HPLC: TR = 1,56 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z= 552 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,42 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,27-7,41 (m, 2H), 7,10 (t a, J = 9,42 Hz, 1H), 6,17 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (d a, J = 8,41 Hz, 1H), 3,43 (s a, 1H), 3,21 (t a, J = 11,44 Hz, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,06-2,26 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,63 (d a, J = 11,11 Hz, 1H), 1,39 (d a, J = 9,42 Hz, 1H), 0,77 (d a, J = 12,12 Hz, 1H).

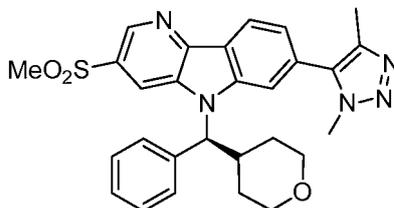
Ruta 2:

Etapas 1: (S)-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A un recipiente de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (200,2 mg, 0,407 mmol), metanosulfonato de sodio (63,8 mg, 0,625 mmol), yoduro de cobre (I) (56,1 mg, 0,295 mmol), L-prolina (54,5 mg, 0,473 mmol) y Cs₂CO₃ (96,5 mg, 0,296 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un septo, se añadió DMSO (4,1 ml), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 100 °C con agitación durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con H₂O (2x50 ml), NaCl sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se combinó con la fase de Et₂O, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). El producto, (S)-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (172,9 mg, 87 %) se obtuvo en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 1,03 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 491/493 ³⁵Cl/³⁷Cl [M+1]⁺.

Etapla 2: 5-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

5 A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (58,9 mg, 0,120 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (98,1 mg, 0,254 mmol), Pd₂(dba)₃ (11,2 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (80,0 mg, 0,246 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadieron dioxano (2,4 ml) y triciclohexil-fosfina (30 % en tolueno, 26 mg, 0,028 mmol), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 115 °C con agitación durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µm y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH durante 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 12 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El material se purificó después por HPLC preparativa (SunFire C-18 19x150 mm, H₂O/MeCN con NH₄OAc 0,5 mM, 8 min, 254 nm). El producto, 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-((S)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (17,2 mg, 26 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 0,87 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 552 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 8,20-8,32 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 1H), 6,19 (d, J = 11,44 Hz, 1H), 3,85-3,96 (m, 3H), 3,71 (dd a, J = 2,64, 11,44 Hz, 1H), 3,44 (s, 4H), 3,22 (t a, J = 11,11 Hz, 1H), 2,18 (s a, 2H), 1,56-1,79 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 1H), 0,79 (d a, J = 11,66 Hz, 1H).

Ejemplo 26**5-{3-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol****Etapla 1: (4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo**

35 A una solución en agitación de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (1,14 g, 3,57 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,00 g, 3,55 mmol) y PdCl₂(dppf) (29,6 mg, 0,040 mmol) en tetrahydrofurano (36 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosfato de tripotasio (3 M en H₂O, 3,6 ml, 10,8 mmol), se purgó con N₂ (vacío/N₂ x3) y la reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se disolvió en DCM, se lavó con agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=hexanos/EtOAc sobre 12 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 80 g, cargado como solución en DCM). El producto, (4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (980,8 mg, 70 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: HPLC: TR = 1,07 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 394/396 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapla 2: (4-(5-(metilsulfonil)-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo

50 A un recipiente I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (501,3 mg, 1,27 mmol), metanosulfonato de sodio (585,7 mg, 5,74 mmol), yoduro de cobre (I) (146,8 mg, 0,771 mmol), L-prolina (147,1 mg, 1,28 mmol) y Cs₂CO₃ (277,3 mg, 0,851 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de rosca con septo revestido de PTFE, se añadió DMSO (12,7 ml), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 100 °C con agitación durante 2,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con H₂O (2x100 ml), NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto, (4-(5-(metilsulfonil)-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (390,1 mg, 78 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: HPLC: TR = 0,94 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 394 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 6,66 (s,

1H), 3,22 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapas 3: 4-(5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridin-2-il)anilina

5 A una suspensión en agitación de 4-(5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridin-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (390,1 mg, 0,992 mmol) en dioxano (2,5 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 2,5 ml, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con Et₂O, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con Et₂O, se secó al aire. El producto, 4-(5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridin-2-il)anilina, HCl (318,4 mg, 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo oscuro: HPLC: TR = 0,65 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 294 [M+1]⁺.

El material se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. para generar la base libre, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La base libre (259,0 mg, 89 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo oscuro.

Etapas 4: 2-(4-bromofenil)-5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridina

20 Una solución en agitación de bromuro de cobre (II) (323,2 mg, 1,45 mmol) en acetonitrilo (3,8 ml) se calentó a 60 °C. A la solución en agitación templada (60 °C), se le añadió nitrito de *tert*-butilo (0,17 ml, 1,43 mmol), después se añadió una solución de 4-(5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridin-2-il)anilina (259,0 mg, 0,883 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) gota a gota durante 5 min, con evolución concomitante de gas y se agitó durante 35 min. Se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con mezcla 9:1 de NH₄Cl sat.:NH₄OH conc., NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto, 2-(4-bromofenil)-5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridina (319,0 mg, 100 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: HPLC: TR = 0,94 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 357/359 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

Etapas 5: 7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5H-pirido[3,2-b]indol

30 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(4-bromofenil)-5-(metilsulfonyl)-3-nitropiridina (319,0 mg, 0,893 mmol) y DPPE (470,8 mg, 1,18 mmol) en 2,3-diclorobenceno (3,6 ml) y los contenidos se calentaron a 170 °C con agitación 35 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM y el sólido resultante se eliminó por filtración. Se obtuvieron 83,2 mg de un sólido de color castaño. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en THF, se añadió SiO₂ (6 g), se concentró, después se secó al vacío. El material se purificó después por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g). Se obtuvieron 67,6 mg más de producto, combinado con el sólido aislado anteriormente. El producto, 7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5H-pirido[3,2-b]indol (150,8 mg, 52 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo: HPLC: TR = 0,81 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 324/326 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

Etapas 6: (S)-7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

45 A una solución fría (0 °C), en agitación, de 7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5H-pirido[3,2-b]indol (83,2 mg, 0,256 mmol), (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (100,1 mg, 0,521 mmol) y trifetilfosfina (145,7 mg, 0,556 mmol) en THF (5,1 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió DIAD (0,10 ml, 0,514 mmol) gota a gota mediante una jeringa, se agitó durante 5 min, después se retiró del baño de hielo y se agitó durante una noche. Se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 100 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 15 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El producto, (S)-7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (145,3 mg, > 100 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: HPLC: TR = 1,02 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z= 499/501 ⁷⁹Br/⁸¹Br [M+1]⁺.

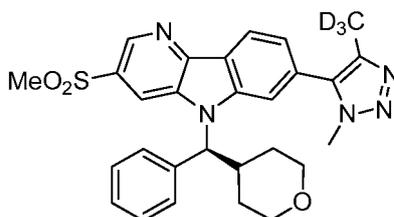
Etapas 7: 5-{3-metanosulfonyl-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

60 A un recipiente de 40 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-7-bromo-3-(metilsulfonyl)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (65,3 mg, 0,131 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (127,3 mg, 0,330 mmol) en DMF (2,0 ml). Se burbujeó N₂ a través de la solución de agitación durante 5 min, después, mientras el burbujeo continuaba, se añadieron Pd(Ph₃P)₄ (30,6 mg, 0,026 mmol) y yoduro de cobre (I) (24,4 mg, 0,128 mmol), el recipiente se tapó, después se calentó a 95 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de membrana de 4 μ m. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-55 % de B durante 25 minutos, después una

parada de 5 minutos al 55 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (3,4 mg, 5 %): HPLC: TR = 1,51 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100% de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z= 515 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s a, 1H), 8,44 (d a, J = 8,08 Hz, 1H), 7,66 (d a, J = 7,74 Hz, 2H), 7,45 (d a, J = 8,08 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 5,99 (d a, J = 11,11 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,70 (d a, J = 10,10 Hz, 1H), 3,39-3,55 (m, 3H), 3,24 (t a, J = 11,44 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,26 (s a, 2H), 1,74 (d a, J = 13,13 Hz, 1H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 1H), 0,90 (d a, J = 12,12 Hz, 1H).

Ejemplo 27

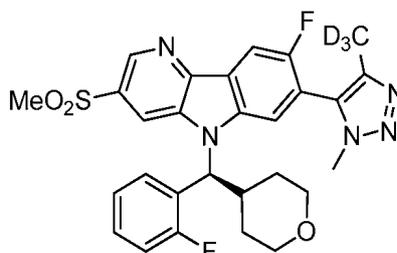
5-{3-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-7-bromo-3-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (85,1 mg, 0,170 mmol), 1-metil-4-(²H₃)metil-5-tributylestannil-1H-1,2,3-triazol (165,7 mg, 0,359 mmol) en DMF (3,4 ml). Se burbujó N₂ a través de la solución de agitación durante 5 min, después, mientras el burbujeo continuaba, se añadieron Pd(Ph₃P)₄ (26,6 mg, 0,023 mmol) y yoduro de cobre (I) (25,8 mg, 0,135 mmol), el matraz se tapó con un septo, después se calentó a 95 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución se le añadió TBAF (1 M en THF, 1,7 ml, 1,70 mmol). La mezcla se filtró a través de un filtró de membrana de 4 µ. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, NaCl sat., después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µ y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (5,9 mg, 6 %): HPLC: TR = 1,520 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z= 519 [M+1]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,67 (d a, J = 7,41 Hz, 2H), 7,45 (d a, J = 8,08 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 6,00 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,70 (d a, J = 10,77 Hz, 1H), 3,47 (d a, J = 14,47 Hz, 1H), 3,24 (t a, J = 11,95 Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,74 (d a, J = 11,78 Hz, 1H), 1,51-1,66 (m, 3H), 1,31 (td, J = 7,53, 14,89 Hz, 3H), 0,92 (t a, J = 7,24 Hz, 4H).

Ejemplo 28

5-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

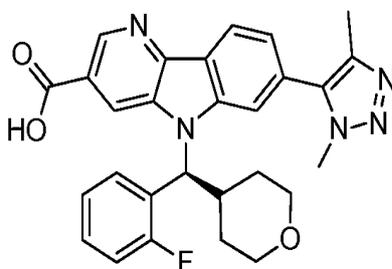


A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación en atmósfera ambiente, se le añadió (S)-7-cloro-8-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (107,6 mg, 0,219 mmol), 1-metil-4-(²H₃)metil-5-tributylestannil-1H-2,3-triazol (178,3 mg, 0,458 mmol), Pd₂(dba)₃ (25,3 mg, 0,028 mmol) y Cs₂CO₃ (151,3 mg, 0,464 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo, se añadieron

dioxano (2,2 ml) y triciclohexilfosfina (30 % en tolueno, 52,0 mg, 0,056 mmol), después la atmósfera se purgó con N₂ (vacío/N₂ x4). La reacción se calentó después a 115 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro de membrana de 4 µ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 50 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/acetona sobre 10 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 40 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0 % a 20 % usando disolvente A/B=CH₂Cl₂/MeOH durante 30 volúmenes de columna, RediSep SiO₂ de 24 g, cargado como solución en DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. La mezcla se diluyó con 2 ml de CH₃CN, después la mezcla se purificó por HPLC preparativa (SunFire C-18 19x150 mm, H₂O/MeCN con NH₄OAc 0,5 mM, 8 min, 254 nm). El producto (24,5 mg, 20 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: HPLC: TR = 0,86 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 555 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 8,21-8,33 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 2H), 7,12 (ddd, J = 1,43, 7,87, 10,73 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 11,44 Hz, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,22 (t a, J = 10,89 Hz, 1H), 1,59-1,79 (m, 2H), 1,42 (dc, J = 4,40, 12,32 Hz, 1H), 0,79 (d a, J = 11,88 Hz, 1H).

Ejemplo 29

20 **Ácido 7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxílico**

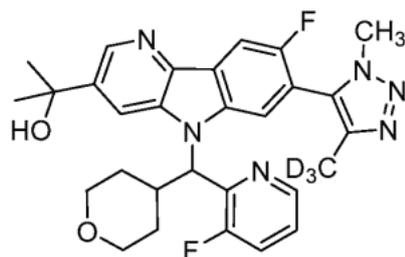


A una solución fría (0 °C), en agitación de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxilato de (S)-metilo (283 mg, 0,551 mmol) en THF (5,5 ml) se le añadió NaOH (5 M, 1,0 ml, 5,0 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras el baño se calentaba y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat., después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto, ácido (S)-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxílico (265,9 mg, 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color crema: HPLC: TR = 0,77 min (Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,0 x 50 mm, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,05 %, 1 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 500 [M+1]⁺.

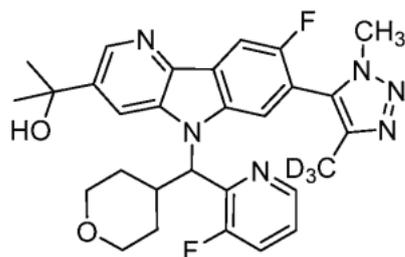
Una porción (21,9 mg) se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-50 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el producto (6,7 mg, 30 %): HPLC: TR = 0,95 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 500 [M+1]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,25-7,48 (m, 3H), 7,10 (t a, J = 9,26 Hz, 1H), 6,15 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,68 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 3,19 (t a, J = 11,95 Hz, 1H), 2,26 (s a, 2H), 1,58-1,80 (m, 2H), 1,33 (d a, J = 11,44 Hz, 1H), 0,73 (d a, J = 11,44 Hz, 1H).

Ejemplos 30 y 31

50 **2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**



Enantiómero A, ejemplo 30



Enantiómero B, ejemplo 31

Etapas 1: 4-(²H₃)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

- 5 Una solución de ascorbato sódico (344 mg, 1,74 mmol) en agua (2,2 ml) se añadió a una solución en agitación de trimetil(²H₃-prop-1-in-1-il)ilano (preparada de acuerdo con la sol. int. PCT, 2007112352, del 04 oct. de 2007, 200 mg, 1,74 mmol) y (azidometil)trimetilsilano (294 mg, 1,91 mmol) en *t*-BuOH (4,3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió gota a gota sulfato de cobre (II) pentahidrato (87,0 mg, 0,347 mmol) en agua (2,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml).
- 10 Las dos capas se separaron y la capa acuosa se lavó con más acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-60 %). Se aisló 4-(²H₃)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (125 mg, 0,725 mmol, 42 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 0,15 (s, 9H); LC/MS (M+H) = 173,2; TR de LC/MS = 1,20 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Etapas 2: 4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

- 20 Se añadió TBAF (60,9 ml, 60,9 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 4-(²H₃)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (8,75 g, 50,8 mmol) y agua (1,83 ml, 102 mmol) en THF (203 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h antes de retirarla del baño de refrigeración y dejarla calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron de la capa acuosa a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 1-metil-4-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol (4,67 g, 46,6 mmol, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 101,2; TR de LC/MS = 0,57 min (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

Etapas 3: 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol

- 35 Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 9,59 ml, 24,0 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 1-metil-4-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol (2,00 g, 20,0 mmol) en THF (49,9 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂ (g). Tras la adición se formó un precipitado de color blanco. La reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min antes de añadir cloruro de tributylestano (5,96 ml, 22,0 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 10 min más antes de que se retirara el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con LiCl acuoso al 10 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-50 %). Se aisló 1-metil-5-(tributylestannil)-4-(²H₃)metil-1H-1,2,3-triazol (6,02 g, 15,5 mmol, 77 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,97 (s, 3H), 1,62-1,39 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 6H), 1,24-1,10 (m, 6H), 0,91-0,83 (m, 9H).

Etapas 4: 5-bromo-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridina

- 50 Un matraz de fondo redondo 24/40 de 3 bocas, de 500 ml se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (12,1 g, 42,9 mmol) y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico (7,48 g, 42,9 mmol). La mezcla se diluyó con THF (150 ml) y fosfato potásico tribásico acuoso (2,0 M, 42,9 ml, 86,0 mmol). se añadió PdCl₂(dppf) (0,314 g, 0,43 mmol) y el matraz se cerró herméticamente y se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 5 min. La mezcla se calentó a 65 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de Celite. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de decantación y los orgánicos se lavaron con

salmuera (3x), se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g ISCO RediSep Rf, cargada en/con: DCM y se secaron, tamaño de fracción: 18 ml 16x150 mm y se eluyeron con diclorometano en hexanos, 0-50 %). Solamente se recogieron las fracciones que contenían producto monoacoplado y se apartaron. El resto de fracciones impuras se recogieron, se concentraron a presión reducida y se volvieron a purificar por cromatografía ultrarrápida: (80 g ISCO RediSep Rf, cargada en/con: DCM y se secaron, desecho inicial: recogido por umbral, tamaño de fracción: 18 ml 16x150 mm y se eluyeron con diclorometano en hexanos, 0-50 %). Las fracciones se combinaron para dar 10,8 g (67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H). Masa encontrada 331 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol y 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido [3,2-b]indol.

Un matraz de presión de cuello ancho de 350 ml se cargó con 5-bromo-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridina (10,7 g, 32,5 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (19,4 g, 48,7 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (65 ml). El matraz se cerró herméticamente en un baño de aceite que se precalentó a 160 °C. Después de 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se diluyeron con DCM para dar un sólido de color castaño, que se recogió por filtración para dar 3,2 g de la mezcla regioisomérica. El sobrenadante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (80 g ISCO RediSep Rf, cargada en/con: DCM y se secaron, tamaño de fracción: 18 ml 16x150 mm y se eluyeron con diclorometano en hexanos, 0-100 %). Las fracciones se recogieron y se combinaron con el producto que se había recogido previamente. La caracterización por RMN reveló una proporción 1.5:1 de 8F:6F. La mezcla se separó por SFC quiral: columna prep. Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 µm. Fase móvil: MeOH al 10 % en CO₂, 15 MPa (150 bar). Temp.: 35 °C. Caudal: 70 ml/min durante 10 min. UV controlada a 316 nm. Regioisómero 1: 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (1,69 g, 5,64 mmol, 17 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H). Tiempo de retención de la SFC: 15,4 min. Masa encontrada 300 [M+H]⁺. Regioisómero 2: 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (2,51 g, 8,38 mmol, 26 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H). Tiempo de retención de la SFC: 19,67 min. Masa encontrada 300 [M+H]⁺.

Etapa 6: 1-{7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona

3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (400 mg, 1,34 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (965 mg, 2,67 mmol), Pd(PPh₃)₄ (154 mg, 0,13 mmol), yoduro de cobre (I) (50,9 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (242 µl, 1,74 mmol) en DMF (6,8 ml) se desgasificó con N₂ (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La LC/MS mostró conversión al enol éter. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato de potasio monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 1-{7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona (225 mg, 0,86 mmol, 64 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 263,20; TR de la LC/MS = 1,338 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Etapa 7: 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona

1-(7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona (225 mg, 0,86 mmol), 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (667 mg, 1,71 mmol), Pd₂(dba)₃ (157 mg, 0,17 mmol), triciclohexilfosfina (534 µl, 0,34 mmol, 20 % en peso en tolueno) y carbonato de cesio (558 mg, 1,71 mmol) en dioxano (8,6 ml) se desgasificaron con N₂ (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato de potasio monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %) seguido de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona (37,0 mg, 0,11 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de una mezcla con algún material de partida sin reaccionar. LC/MS (M+H) = 327,20; TR de la LC/MS = 1,175 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 8: (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol

Se añadió 4-bromooxano (3,17 g, 19,2 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de magnesio (466 mg, 19,2 mmol) y un cristal de yodo en THF (26 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de que se enfriara en un baño de hielo-agua. Se añadió 3-fluoropicolinaldehído (1,20 g, 9,59 mmol) gota a gota.

Después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). El producto se extrajo en la fase orgánica antes de separar las capas. La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El material de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se aisló (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol (1,47 g, 6,96 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40-8,45 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 4,00 (td, J=2,14, 11,37 Hz, 2H), 3,36 (ddt, J=2,20, 9,23, 11,77 Hz, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,57 (dc, J=4,65, 12,47 Hz, 1H), 1,39-1,49 (m, 2H).

Etapa 9: 1-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona

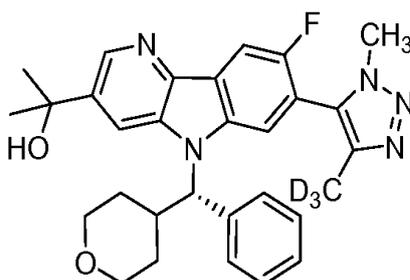
Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (59,9 mg, 0,26 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a una solución en agitación de 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona (36,0 mg, 0,11 mmol), (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (55,0 mg, 0,26 mmol), trifenilfosfina (68,3 mg, 0,26 mmol) y Et₃N (36 µl, 0,26 mmol) en THF (1,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 16 h más a esa temperatura. El producto deseado se observó por LC (TR de la LC = 1,462 min, Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). La reacción en bruto se usó sin purificación.

Etapa 10: 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (259 µl, 0,78 mmol, 3 M) a una solución en agitación de 1-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}etan-1-ona (57,0 mg, 0,11 mmol) en THF (1,1 ml) en atmósfera de N₂ (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras permanecía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 7 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol racémico. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak OD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 10 % en heptano con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (21,10 min) se definió como el enantiómero A (2,2 mg, 4 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (31 min) se definió como el enantiómero B (2,0 mg, 3 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 6,20 (d, J = 10,27 Hz, 1H), 3,89-4,06 (m, 3H), 3,86 (d, J = 11,37 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 9,90 Hz, 1H), 3,39-3,53 (m, 3H), 3,19 (t, J = 11,37 Hz, 1H), 1,43-1,72 (m, 8H), 1,18-1,39 (m, 2H), 0,69 (d, J = 12,47 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 536,30; TR de la LC/MS = 1,225 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Ejemplo 32

2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol



Etapa 1: 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (308 mg, 1,36 mmol) en THF (1,0 ml) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-*b*]indol (200 mg, 0,67 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (257 mg, 1,34 mmol), trifetilfosfina (350 mg, 1,36 mmol) y Et₃N (186 µl, 1,36 mmol) en THF (6,7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 16 h más a esa temperatura. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol (353 mg, 0,75 mmol, > 100 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro con un contaminante secundario de óxido de trifetilfosfina. LC/MS (M+3H) = 475,05; TR de la LC/MS = 2,151 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó sin más purificación.

Etapas 2: 1-{7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona

3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol (350 mg, 0,74 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (534 mg, 1,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (85,0 mg, 0,07 mmol), yoduro de cobre (I) (28,1 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (134 µl, 0,96 mmol) en DMF (3,7 ml) se desgasificaron con N₂ (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La LC/MS mostró conversión al enol éter. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato de potasio monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 1-{7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona (165 mg, 0,38 mmol, 51 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 437,15; TR de la LC/MS = 1,851 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Etapas 3: 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona

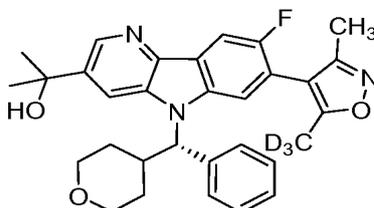
1-{7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona (108 mg, 0,25 mmol), 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (192 mg, 0,49 mmol), Pd₂(dba)₃ (45,3 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (154 µl, 0,10 mmol, 20 % en peso en tolueno) y carbonato de cesio (161 mg, 0,49 mmol) en dioxano (2,5 ml) se desgasificaron con N₂ (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %) seguido de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona (124 mg, 0,25 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una mezcla con algo de material de partida sin reaccionar. LC/MS (M+H) = 501,20; TR de la LC/MS = 1,551 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapas 4: 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}propan-2-ol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (248 µl, 0,74 mmol, 3 M) a una solución en agitación de 1-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}etan-1-ona (124 mg, 0,25 mmol) en THF (1,1 ml) en atmósfera de N₂ (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se mantenía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-*b*]indol-3-il}propan-2-ol (8,7 mg, 0,02 mmol, 7 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 517,30; TR de la LC/MS = 1,269 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,04-8,21 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 5,83 (d, J = 11,00 Hz, 1H), 3,84-3,99 (m, 4H), 3,74 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 11,37 Hz, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,26 (t, J = 11,92 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 13,20 Hz, 1H), 1,50-1,64 (m, 7H), 1,24-1,37 (m, 1H), 0,99 (d, J = 12,84 Hz, 1H).

Ejemplo 33

5 **2-{8-fluoro-7-[5-(²H₃)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**



10 **Etapas 1: 1-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona**

1-7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona (preparada en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, 54,0 mg, 0,12 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (34,8 mg, 0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (22,6 mg, 0,03 mmol), triciclohexilfosfina (77 µl, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (81,0 mg, 0,25 mmol) en dioxano (1,2 ml) se desgasificó con N₂ (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato potásico monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %) seguido de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 1-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona (61,0 mg, 0,12 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una mezcla con algo de material de partida de cloruro sin reaccionar. LC/MS (M+H) = 498,25; TR de la LC/MS = 1,765 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó sin más purificación.

15 **Etapas 2: 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol**

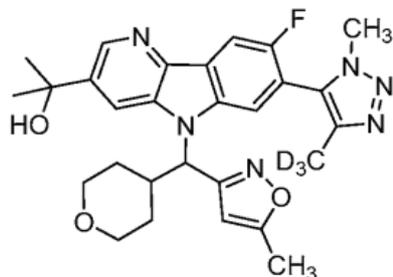
30 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,23 ml, 3,68 mmol, 3 M) a una solución en agitación de 1-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona (61,0 mg, 0,12 mmol) en THF (1,2 ml) en atmósfera de N₂ (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se mantenía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol en bruto (24,9 mg, 40 % de rendimiento) se usó sin purificación. LC/MS (M+H) = 514,25; TR de la LC/MS = 1,412 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

35 **Etapas 3: 2-{8-fluoro-7-[5-(²H₃)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**

45 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol (24,0 mg, 0,05 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (31,5 mg, 0,28 mmol) se agitaron en CD₃OD (467 µl) a 80 °C durante 16 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-{8-fluoro-7-[5-(²H₃)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol (1,4 mg, 6 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 517,35; TR de la LC/MS = 1,400 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,84-8,08 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,27 Hz, 1H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,49 (t, J = 11,74 Hz, 1H), 3,19-3,44 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,21 (s a, 3H), 1,51-1,73 (m, 7H), 1,19-1,37 (m, 1H), 0,98 (d, J = 13,20 Hz, 1H).

Ejemplos 34 y 35

5 **2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**



Enantiómero A, ejemplo 34



Enantiómero B, ejemplo 35

10 **Etap 1: 3-[(3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5-metil-1,2-oxazol**

10 Se preparó 3-[(3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5-metil-1,2-oxazol racémico (281 mg, 0,62 mmol, 100 % de rendimiento, aceite incoloro) a partir de 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (preparado en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol) y (5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metanol (preparado de acuerdo con la etapa 8 en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol) de acuerdo con la etapa 1 en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 450,00; TR de la LC/MS = 2,343 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

15 **Etap 2: 1-[7-cloro-8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona**

15 Se preparó 1-[7-cloro-8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona (98,0 mg, 0,22 mmol, 53 % de rendimiento, mezcla con un contaminante secundario de vinil éter) a partir de 3-[(3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5-metil-1,2-oxazol de acuerdo con la etapa 2 en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 442,15; TR de la LC/MS = 1,766 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

20 **Etap 3: 1-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona**

20 Se preparó 1-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona a partir de 1-[7-cloro-8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona y 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con la etapa 3 en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 506,25; TR de la LC/MS = 1,483 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

25 **Etap 4: 2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol**

25 Los enantiómeros A y B de 2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol se prepararon de acuerdo con la etapa 10 en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralcel OD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 10 % en heptano con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (21,74 min) se definió como el enantiómero A (13,3 mg, 11 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (26,31 min) se definió como el enantiómero B (12,3 mg, 11 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,99 (d, J = 11,00 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H),

3,96 (s, 3H), 3,90 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 9,17$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J = 11,37$ Hz, 1H), 3,17 (t, $J = 11,19$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 12,47$ Hz, 1H), 1,53-1,69 (m, 7H), 1,18-1,30 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 12,10$ Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 522,25; TR de la LC/MS = 1,259 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 μ ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

5

Ejemplos 36-70

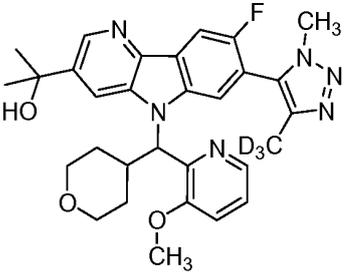
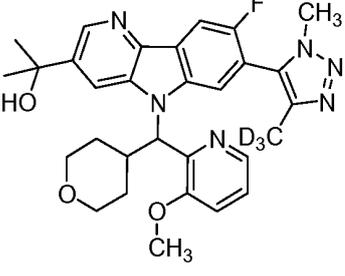
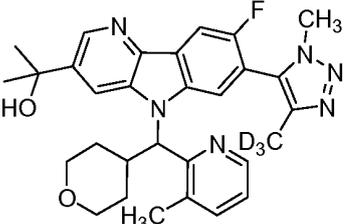
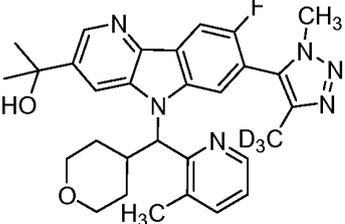
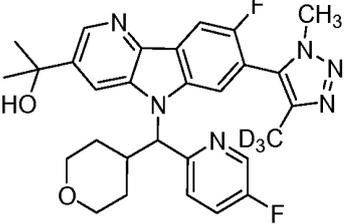
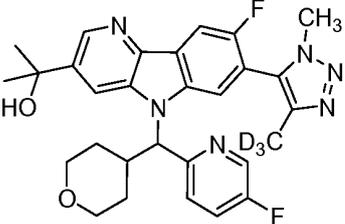
10 Los compuestos en la tabla 2 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o intermedios preparados de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(2 H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, 2-{8-fluoro-7-[4-(2 H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol o 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(2 H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol:

15

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	T _R HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
36 Enantiómero A		18,19	518,3	A
37 Enantiómero B		23,09	518,3	A
38 Enantiómero A		26,59	494,3	B
39 Enantiómero B		31,48	494,3	B

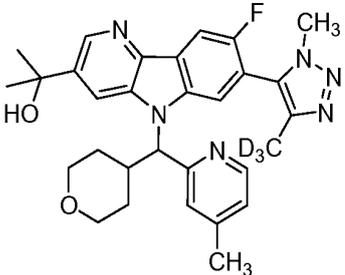
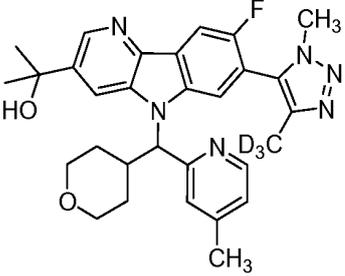
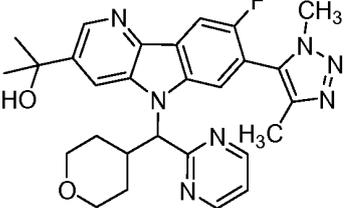
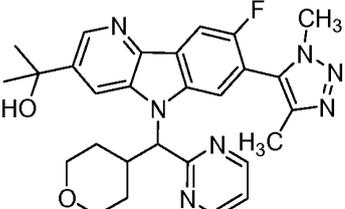
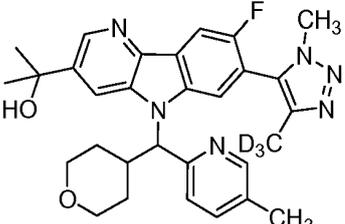
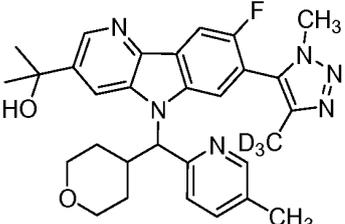
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
40 Enantiómero A		18,15	548,3	C
41 Enantiómero B		35,79	548,3	C
42 Enantiómero A		42,19	532,3	B
43 Enantiómero B		48,26	532,3	B
44 Enantiómero A		18	536,4	C
45 Enantiómero B		39	536,4	C

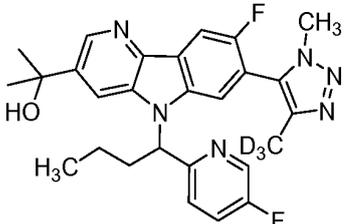
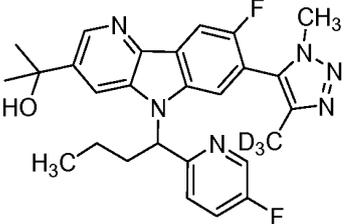
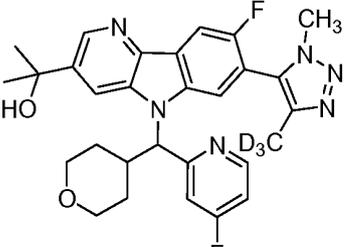
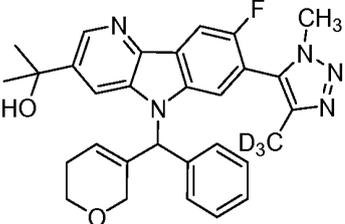
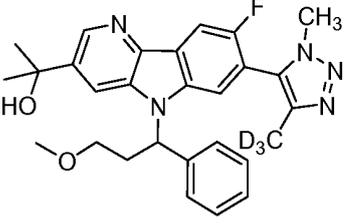
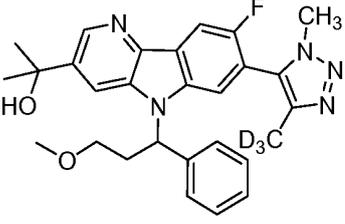
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
46 Enantiómero A		18,77	519,3	A
47 Enantiómero B		24,55	519,3	A
48 Enantiómero A		18,12	476,3	D
49 Enantiómero B		21,88	476,3	D
50 Enantiómero A		6,22	548,4	E
51 Enantiómero B		9,65	548,4	E

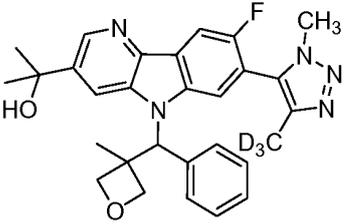
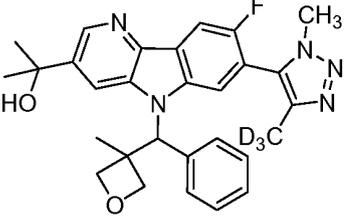
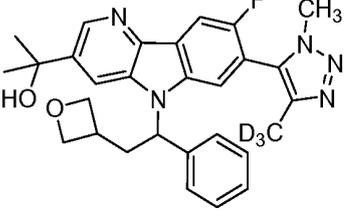
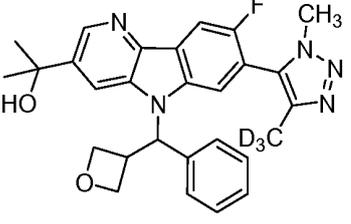
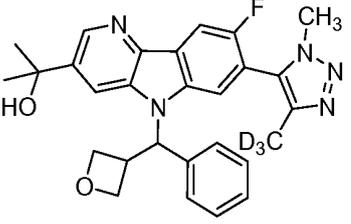
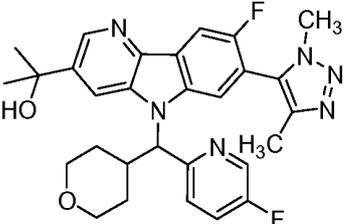
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
52 Enantiómero A		7,50	532,4	F
53 Enantiómero B		9,72	532,4	F
54 Enantiómero A		16,46	516,3	G
55 Enantiómero B		21,42	516,3	G
56 Enantiómero A		46	532,4	B
57 Enantiómero B		54	532,4	B

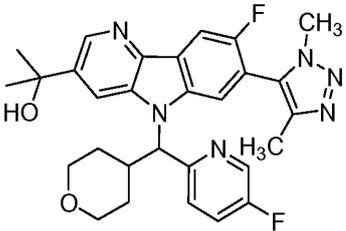
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
58 Enantiómero A		9,52	494,3	G
59 Enantiómero B		11,24	494,3	G
60 racemato		2,79	536,6	I
61 racemato		1,31	515,3	J
62 Enantiómero A		8,96	491,30	K
63 Enantiómero A		12,62	491,30	K

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
64 Enantiómero A		19,59	503,2	F
65 Enantiómero A		24,35	503,2	F
66 racemato		1,22	503,2	J
67 Enantiómero A		9,43	489,2	E
68 Enantiómero A		16,46	489,2	E
69 Enantiómero A		14,3	533,30	L

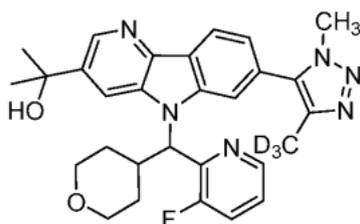
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
70 Enantiómero B		28,5	533,30	L

Condiciones de HPLC para la tabla 2: Método A: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 12 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método B: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 7 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método C: Columna: Chiralcel OJ 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano con dietilamina al 0,1 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 15 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método D: Columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 5 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 10 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método E: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 30 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método F: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 20 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método G: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 15 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método H: Columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm 5 u; Fase móvil: MeOH al 10 % en CO₂, 15 MPa (150 bar); Caudal: 70 ml/min; Temperatura: 35 °C. Método I: Columna: Phenomenex C18 2 x 50 mm 3 u; Fase móvil A: agua al 90 % y acetonitrilo al 10 % con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua al 10 % y acetonitrilo al 90 % con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 0,8 ml/min. Método J: Columna: Phenomenex 2 x 30 mm 3 u; Fase móvil A: agua al 90 % y acetonitrilo al 10 % con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua al 10 % y acetonitrilo al 90 % con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min. Método K: Columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 5 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 20 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método L: Columna: Chiralcel OJ 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 18 % de B; Caudal: 15 ml/min.

Ejemplos 71 y 72

25 **2-[5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol**



Enantiómero A, ejemplo 71



Enantiómero B, ejemplo 72

Etapa 1: 5-bromo-2-(4-clorofenil)-3-nitropiridina

30 Se añadió fosfato de tripotasio (4,11 g, 19,4 mmol) a una solución en agitación de ácido (4-clorofenil)borónico (1,51 g, 9,7 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (3,00 g, 10,6 mmol) en THF (24 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó usando N₂ (g) durante 3 min antes de añadir PdCl₂(dppf) (0,71 g, 0,97 mmol) en una única porción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración, los volátiles se eliminaron y el material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice. Se purificó 5-bromo-2-(4-clorofenil)-3-nitropiridina (2,15 g, 6,9 mmol, 71 % de rendimiento) usando acetato de etilo en hexanos (0-30 %). LC/MS (M+H) = 313,00; TR de la LC/MS = 1,895 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

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

5-bromo-2-(4-clorofenil)-3-nitropiridina (2,15 g, 6,9 mmol) y DPPE (3,42 g, 8,6 mmol) en 1,2-diclorobenceno (23 ml) se calentaron a 170 °C en atmósfera de N₂ (g) durante 16 h. El material en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y los productos se purificaron usando acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 3-bromo-7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol (1,40 g, 5,0 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (M+H) = 281,05; TR de la LC/MS = 1,583 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

10 **Etapas 3: 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol**

3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol racémico (229 mg, 0,48 mmol, 136 % de rendimiento, aceite incoloro, aislado en forma de una mezcla con impureza de óxido de trifetilfosfina) se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol y (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol de acuerdo con la etapa 1 en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 474,05; TR de la LC/MS = 2,085 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

20 **Etapas 4: 1-(7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona**

Se preparó 1-(7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona racémica (107 mg, 0,25 mmol, 69 % de rendimiento) a partir de 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol de acuerdo con la etapa 2 en la ruta para 2-18-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 438,15; TR de la LC/MS = 1,737 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

30 **Etapas 5: 1-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona**

Se preparó 1-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]etan-1-ona racémica a partir de 1-(7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)etanona y 4-(²H₃)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (preparado en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol) de acuerdo con la etapa 3 en la ruta para 2-{8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol. TR de la LC/MS = 1,406 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

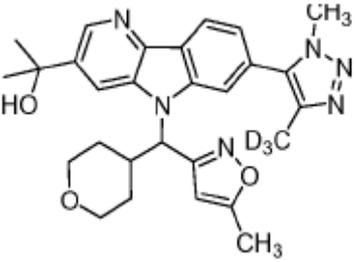
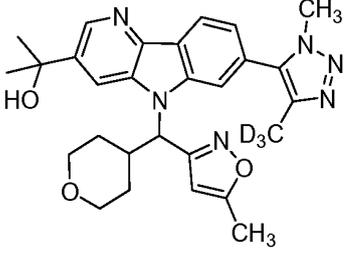
Etapas 6: 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

Los enantiómeros A y B d 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol se prepararon de acuerdo con la etapa 10 en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quirral (Columna: Chiralcel OD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 15 % en heptano con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (14,10 min) se definió como el enantiómero A (1,5 mg, 1 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (20,05 min) se definió como el enantiómero B (1,3 mg, 1 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 9,17 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 4,31, 8,25 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 6,20 (s a, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,04 (s a, 3H), 3,87 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,64 Hz, 1H), 3,37-3,54 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 7H), 1,33 (d, J = 10,27 Hz, 1H), 0,68 (d, J = 11,74 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 518,25; TR de la LC/MS = 1,188 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Ejemplos 73 y 74

Los compuestos en la tabla 3 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o intermedios preparados de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol:

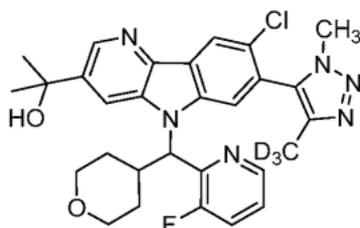
Tabla 3

Ejemplo	Estructura	T _R HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
73 Enantiómero A		29	504,3	A
74 Enantiómero B		36	504,3	A

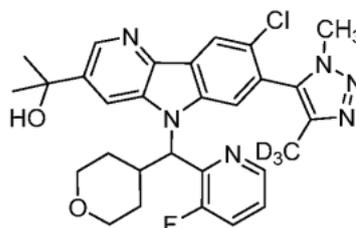
Condiciones de HPLC para la tabla 3: Método A: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptanos con dietilamina al 0,1 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 10 % de B; Caudal: 15 ml/min.

5 Ejemplos 75 y 76

2-{8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol



Enantiómero A, ejemplo 75



Enantiómero B, ejemplo 76

10

Etapas 1: 2-{8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol

15 2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol racémico (22,0 mg, 43 μmol) y NCS (7,4 mg, 55 μmol) se agitaron en DMF (213 μl) a 70 °C en atmósfera de N₂ (g) durante 4 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-{8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol racémico. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak OD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 10 % en heptano con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (19,17 min) se definió como el enantiómero A (2,7 mg, 12 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (26 min) se definió como el enantiómero B (2,5 mg, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s a, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 3,94-3,78 (m, 4H), 3,70 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 1,73-1,47 (m, 7H), 1,34 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 0,75-0,65 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 552,25; TR de la LC/MS = 1,341 min

20 después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-{8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol racémico. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak OD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 10 % en heptano con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (19,17 min) se definió como el enantiómero A (2,7 mg, 12 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (26 min) se definió como el enantiómero B (2,5 mg, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s a, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 3,94-3,78 (m, 4H), 3,70 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 1,73-1,47 (m, 7H), 1,34 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 0,75-0,65 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 552,25; TR de la LC/MS = 1,341 min

25

30 (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

Ejemplos 77-83

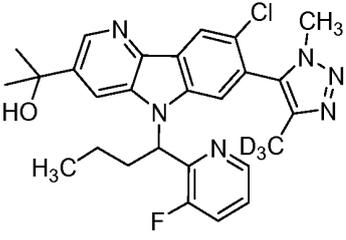
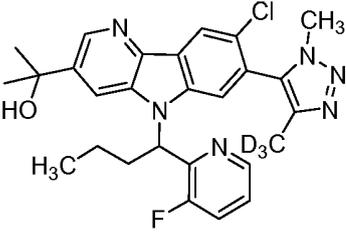
Los compuestos en la tabla 4 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o intermedios preparados de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{8-cloro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol:

5

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	T _R HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
77		1,41	533,3	A
78 Enantiómero A		16	538,3	B
79 Enantiómero B		27	538,3	B
80 Enantiómero A		17,28	534,3	C
81 Enantiómero B		23,8	534,3	C

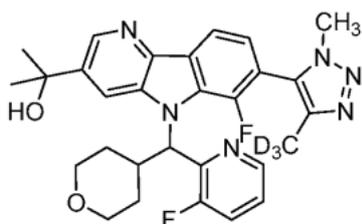
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC
82 Enantiómero A		6,50	510,2	D
83 Enantiómero B		8,30	510,2	D

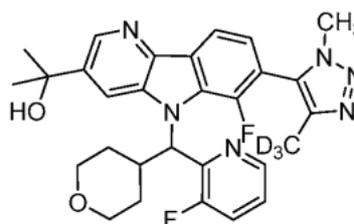
Condiciones de HPLC para la tabla 4: Método A: Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min. Método B: Columna: Chiralcel OJ 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano con dietilamina al 0,1 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 15 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método C: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano con dietilamina al 0,1 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 10 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método D: Columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm 5 u; Fase móvil: MeOH al 15 % en CO₂, 15 MPa (150 bar); Caudal: 70 ml/min; Temperatura: 35 °C.

10 Ejemplos 84 y 85

2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol



Enantiómero A, ejemplo 84



Enantiómero B, ejemplo 85

15

Etapa 1: 2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol

20 Se preparó 2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol racémico a partir de 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol de acuerdo con los procedimientos descritos en la ruta para 2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 10 u; Fase móvil: etanol al 20 % en heptano; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (9,98 min) se definió como el enantiómero A (1,1 mg, 2 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (14 min) se definió como el enantiómero B (1,9 mg, 3 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 3,99 (s a, 3H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,23 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,50 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,41-1,27 (m, 2H), 0,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 536,3; TR de la LC/MS = 2,39 min (Columna: Phenomenex Luna 50 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 0,8 ml/min).

30

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se ensayaron compuestos a modo de ejemplo para determinar la inhibición de la actividad de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación.

5 Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos para ensayos de desplazamiento térmico (TSA)

Se optimizaron clones de ADN recombinantes que codificaban bromodominios de proteínas humanas para expresión en *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión de pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N-terminal escindibles por proteasa del virus del mosaico del tabaco (TVMV). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQSM) (SEQ ID NO: 1) se siguieron inmediatamente de proteínas de bromodominios con las secuencias de restos de aminoácidos (seguidas de registros citados de y numerados según la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera:

15 CECR2(420-543), Q9BXF3-1; FALZ(2917-3037), Q12830-1; GCN5(731-837), Q92830-1; PCAF(715-831), Q92831-1; BRD2(24-472), P25440-1; BRD3(1-434), Q15059-1; BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), 060885-1; BRDT(1-383), Q58F21-1; BAZ1B(1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP(1081-1197), Q92793-1; EP300(1040-1161), Q09472-1; WDR9(1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2(981-1108), Q6PL18-1; BRD1(556-688), O95696-1; BRD7(129-236), Q9NPI1-1; BRD9(134-239), Q9H8M2-1; BRPF1(626-740), P55201-2; ATAD2B(952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B(2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L(400-580), Q9H930-4; SP140(687-862), Q13342-1; TIF1(896-1014), 015164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1(1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1L(1402-1522), TAF1L(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-291), PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), P51531-1; SMARCA2-2(1367-1493), P51531-2.

25 Los vectores recombinantes se transformaron en *E. coli* BL21(DE3). Las células transformadas se cultivaron en 1 l de caldo de cultivo terrific en matraces de agitación de 2,5 l Thomson Ultra Yield a 37 °C, 230 rpm y, a una densidad celular de DO600nm = 1,0, se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador a 20 °C durante 16-18 horas. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía lisozima 0,1 mg/ml. Cada muestra se clarificó mediante sedimentación y el sobrenadante se cargó sobre una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare Life Sciences). La columna se lavó y después se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones máximas de proteína que contienen la proteína de bromodominio se agruparon, se concentraron y la proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaños en una columna Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) equilibrada con el tampón de almacén final (Tris-HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 200 mM, glicerol 5 %, DTT 2 mM). Las fracciones máximas de SEC que contienen proteína purificada a 2-5 mg/ml se agruparon y el grupo se dividió en alícuotas, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

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

40 Los clones de ADN recombinantes que codificaban bromodominios de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se optimizaron para expresión en *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N terminales escindibles por proteasa del virus del moteado de la vena del tabaco (TVMV) seguido de un motivo de biotinilación específico de sitio reconocido por biotina ligasa de *E. coli* (BirA). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAKIEWHEDTGHM) (SEQ ID NO: 2) se siguieron inmediatamente de construcciones de bromodominios de BRD4 con las secuencias de restos de aminoácidos (seguidas del registro BRD4 citado de y numerado según la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), 060885-1.

50 Cada uno de los vectores recombinantes se cotransformaron en *E. coli* BL21 STAR (DE3) junto con un plásmido que codifica BirA en selección de cloranfenicol. Las células transformadas se cultivaron a 37 °C en matraces de agitación de 2,5 l Thomson Ultra Yield que contenían 1 l de medio M9-CAS (Teknova) complementado con kanamicina 40 µg/ml, cloranfenicol 35 µg/ml y biotina 100 µM. A una densidad celular correspondiente a DO600nm = 0,6, los cultivos se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador durante 20 horas más a 20 °C. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía 0,1 mg/ml de lisozima. Cada muestra se clarificó por sedimentación y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad His Trap. La columna se lavó y después se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones máximas de proteínas que contenían la proteína de bromodominio se agruparon y se incubaron durante 18 horas a 4 °C con His-TVMV proteasa purificada (relación de masas 1:15 de TVMV:proteína BRD4). La muestra se intercambió en tampón de imidazol bajo y se pasó a través de una columna HisTrap para capturar el marcador de His escindido y la enzima de His-TVMV. La proteína en el flujo continuo de columna HisTrap se purificó adicionalmente y se intercambió en el tampón de almacenamiento final (PBS pH 7,0, glicerol 5 %, DTT 1 mM) mediante cromatografía de exclusión por tamaños en una columna Superdex 200. Para mejorar la pureza, las proteínas BRD4(1-477) y BRD4(44-460) se sometieron a una etapa de purificación de cromatografía de intercambio catiónico adicional antes de la cromatografía de exclusión por tamaño.

65 La monobiotinilación esencialmente cuantitativa (+226 Da) de cada proteína se confirmó mediante análisis de espectrometría de masas por ionización por electronebulización en la muestra final. Las muestras purificadas se

dividieron en alícuotas, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

Ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (TR-TERF) resuelta en el tiempo

5 La unión de compuestos con bromodominio BRD4 (44-168), BRD4 (333-460) y BRD4 (1-477 o 44-460) se evaluó usando un ensayo de unión de transferencia de energía por resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (1), que mide la unión de una molécula de sonda marcada con fluorescencia con la proteína de bromodominio. La proteína de bromodominio, molécula de sonda fluorescente (un péptido de histona biotinilado o una molécula pequeña marcada con fluorescencia) y compuesto de ensayo sensible a dosis se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. En ausencia de un compuesto de ensayo, el bromodominio y molécula pequeña se unen, dando como resultado una señal fluorescente alta. En presencia de una concentración suficiente de inhibidor, esta interacción se altera dando como resultado una pérdida de transferencia de energía por resonancia fluorescente.

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

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

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

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

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

40

Ensayo de desplazamiento térmico

45 El efecto de unión al compuesto en la estabilidad térmica de los bromodominios se midió usando un instrumento de PCR en tiempo real BioRad CFX supervisando la potenciación de fluorescencia de una sonda externa (SYPRO orange) ya que se une preferentemente con la proteína desplegada. Las reacciones de desplegamiento se llevaron a cabo en una placa de 384 pocillos en un volumen de 4 ul con proteína de bromodominio 2-8 uM, DMSO 1-2 % (v/v) en tampón que contiene Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM. Se añadió colorante SYPRO orange a una dilución de 1:500. Las concentraciones de compuesto variaron de 1,6 a 100 uM. Las reacciones de desplegamiento se supervisaron equilibrando en primer lugar el instrumento a 25 °C durante 2,4 s, seguido de aumento de la temperatura en incrementos de 0,5 °C de 25 a 95 °C con equilibrio de 60 s antes de una lectura a cada temperatura. Los filtros de excitación y emisión para el colorante SYPRO orange se ajustaron a FRET con el intervalo de excitación de 450-490 nm y el intervalo de emisión de 560-580 nm. La temperatura de punto medio se determinó calculando el punto de inflexión usando el segundo derivado. Los desplazamientos de temperatura observados se registraron como la diferencia entre el punto medio entre un pocillo de referencia que contiene proteína con dmso pero sin ligando y un pocillo que contiene proteína con compuesto.

55

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

65

1. M.W. Pantoliano, E. C. Petrella, J. D. Kwasnoski, V.S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B.A.

Springer, P. Lane, F.R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J. Biomol. Screen* 6(2001) 429-440.

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

5

Ensayo de MYC HCS

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

10

15

Ensayo de proliferación celular de MTS

Se sembraron células tumorales a determinadas densidades de siembra en placas Matrix de fondo transparente negras de 384 pocillos a 40 ul por pocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C en CO₂ 5 % antes de ensayar. Al día siguiente, se usó un conjunto de placas de células (placas de T0) para determinar la densidad de células en tiempo cero y se añadió 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio del kit de proliferación de células no radiactivo CellTiter 96 AQueous (Promega, G5440) a 4 ul/pocillo en placas T0 seguido de incubación a 37 °C en CO₂ 5 % durante tres horas. Se midió la absorbancia a 490 nm en un lector Envision (Perkin Elmer, Boston, MA). El mismo día, las placas de células restantes (placas T72) se trataron con compuestos a 37 °C en CO₂ 5 %. Después de 72 horas, se añadieron a continuación 4 ul de reactivos de MTS a las placas de células. Las placas se incubaron después a 37 °C en CO₂ 5 % durante tres horas y se midieron los valores de absorbancia a A490 en un lector Envision.

20

25

Modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones

Todos los roedores se obtuvieron de Jackson Laboratory. (Bar Harbor, Maine), y se mantuvieron en un ambiente sin amoníaco en una colonia definida y sin patógenos. Todos los ratones se sometieron a cuarentena aproximadamente 1 semana antes de su uso para propagación tumoral y ensayo de eficacia de fármacos. Los ratones se alimentaron con alimento y agua a voluntad. El programa de cuidados animales del Instituto de investigación farmacéutica Bristol-Myers Squibb está totalmente acreditado por la Asociación americana para la acreditación de cuidados de animales de laboratorio (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con métodos y directrices de ensayos animales de Bristol-Myers Squibb (BMS).

35

Se cultivaron xenoinjertos de tumores y se mantuvieron por vía subcutánea (SC) en ratones NSG (con inactivación de cadena gamma del receptor de IL2 NOD scid) (Jackson Lab). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos usando fragmentos tumorales obtenidos de ratones donantes.

40

Ensayos de quimioterapia preclínicos

Los números requeridos de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se agruparon al comienzo del experimento y se proporcionó a cada uno implantes subcutáneos bilaterales de dos fragmentos tumorales (~ 20 mg) con un trocar de calibre 13. Se permitió que los tumores crecieran hasta la ventana de tamaño predeterminada (se excluyeron los tumores fuera del intervalo) y los animales se distribuyeron uniformemente a diversos grupos de tratamiento y de control. Hubo normalmente 6-8 ratones por grupo de tratamiento y de control, que consistían en 10-12 tumores. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales tratados se comprobaron diariamente con respecto a toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes del inicio del tratamiento (P₁) y después otra vez tras la última dosis de tratamiento (P₂). La diferencia en el peso corporal (P₂-P₁) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

45

50

55

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

60

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

Los criterios de respuesta tumoral se expresan con respecto a inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT). El retardo del crecimiento tumoral se define como la diferencia en el tiempo (días) necesario para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado en comparación con los del grupo de control (C). Para este fin, el peso tumoral de un grupo se expresa como el peso tumoral medio (PTM).

65

La inhibición del crecimiento tumoral se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento tumoral} = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

donde,

5

C_t = Mediana del tamaño del tumor de control al final del tratamiento

C_0 = Mediana del tamaño del tumor de control al inicio del tratamiento

T_t = Mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al final del tratamiento

T_0 = Mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

10

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

15

La respuesta tumoral también se expresó con respecto a retardo del crecimiento tumoral y se expresó como destrucción celular logarítmica (valor de DCL), definido como la diferencia en el tiempo (días) necesario para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado en comparación con los del grupo de control (C).

20

Siempre que fue posible, la actividad antitumoral se determinó en un intervalo de niveles de dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT) que se define como el nivel de dosis inmediatamente debajo del cual se produjo toxicidad excesiva (es decir, más de una muerte). Cuando se produjo muerte, se registró el día de la muerte. Se consideró que los ratones tratados que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño diana habían muerto de toxicidad farmacológica. No murió ningún ratón de control que portara tumores menores que el tamaño diana. Se consideró que los grupos de tratamiento con más de una muerte causada por toxicidad farmacológica habían tenido tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral de un compuesto.

25

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

30

35 Administración de fármacos

Para la administración de inhibidores de BET a roedores, los compuestos se disolvieron en PEG300 90 %/TPGS 10 %/Etanol 10 %. Los inhibidores de BET se administraron normalmente por vía oral en un programa de QDx7 o QDx10 (5 días con tratamiento-2 días sin tratamiento), aunque también se han evaluado otros programas y se ha mostrado que son eficaces

40

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

45

N.º de ejemplo	CI_{50} de TERF BRD4 (nM)
Ejemplo 1	+
Ejemplo 2	+
Ejemplo 3	+++
Ejemplo 4	++
Ejemplo 5	++
Ejemplo 6	++
Ejemplo 7	++
Ejemplo 8	+++
Ejemplo 9	++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 11	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de TERF BRD4 (nM)
Ejemplo 12	++
Ejemplo 13	+++
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	++
Ejemplo 16	++
Ejemplo 17	++
Ejemplo 18	++
Ejemplo 19	+
Ejemplo 20	++
Ejemplo 21	+++
Ejemplo 22	+++
Ejemplo 23	++
Ejemplo 24	++
Ejemplo 25	+++
Ejemplo 26	++
Ejemplo 27	++
Ejemplo 28	+++
Ejemplo 29	++
Ejemplo 30	+++
Ejemplo 31	++
Ejemplo 32	+++
Ejemplo 33	+++
Ejemplo 34	+++
Ejemplo 35	+
Ejemplo 36	+++
Ejemplo 37	++
Ejemplo 38	+++
Ejemplo 39	++
Ejemplo 40	+
Ejemplo 41	++
Ejemplo 42	++
Ejemplo 43	++
Ejemplo 44	+
Ejemplo 45	++
Ejemplo 46	++
Ejemplo 47	++
Ejemplo 48	+
Ejemplo 49	++
Ejemplo 50	++
Ejemplo 51	+
Ejemplo 52	++
Ejemplo 53	+
Ejemplo 54	++
Ejemplo 55	+
Ejemplo 56	++
Ejemplo 57	+
Ejemplo 58	ND
Ejemplo 59	++
Ejemplo 60	++
Ejemplo 61	++
Ejemplo 62	+
Ejemplo 63	++
Ejemplo 64	++
Ejemplo 65	+
Ejemplo 66	+++

ES 2 815 683 T3

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
1 5 10 15

Arg Phe Gln Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
20 25 30

His Glu Asp Thr Gly His Met
35

<210> 3
<211> 21
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Péptido de histona biotinilado

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
15 <223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
20 <223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
25 <223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
30 <223> ACETILACIÓN

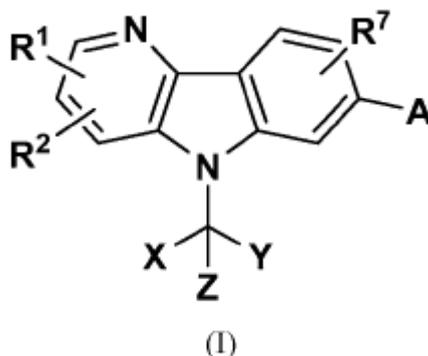
<400> 3

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

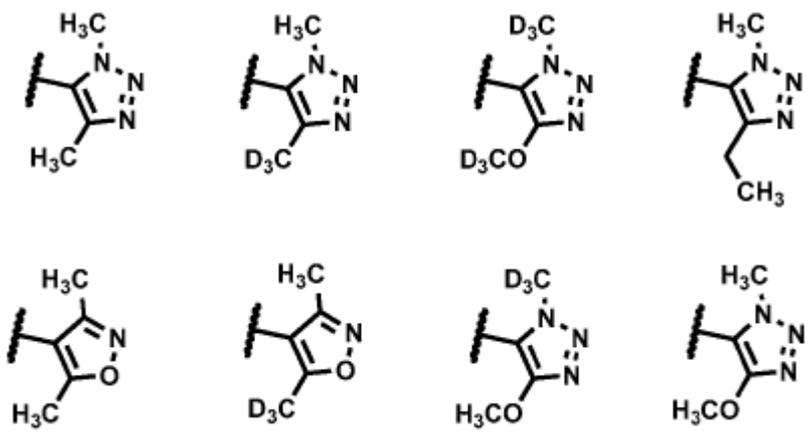
Arg His Arg Lys Val
20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que:
A es



10 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o un grupo halógeno
opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahidronaftilo, piridilo,
15 pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo,
oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-
tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y un anillo
monocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que está saturado, parcialmente saturado o completamente saturado
y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo
que consiste en N, O y S;

20 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);
R¹ es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR⁴, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -
COOH, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴, -NR⁶SO₂R⁴, hidroxialquilo (C₁-C₆)
opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-
C₈)alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈)-CO-, cicloalquil (C₃-C₈)-SO₂-, arilalcoxi (C₁-C₆)-, cicloalquil (C₃-C₈)alcoxi (C₁-
25 C₆)-, heterociclil-CO-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, -NR⁶SO₂-alquilo (C₁-C₆), -NR⁶SO₂-heterociclo, alquil (C₁-C₆)-NR⁶SO₂- o
heterociclo-NR⁶SO₂-;

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂- o aril-
SO₂-;
R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆),
30 hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆), ariloxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, heterociclilo,
heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁-C₆);

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

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo, -OR⁴, CN, -CONH₂ o halógeno;

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

35

2. Un compuesto seleccionado entre los siguientes:

5-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida,

- 4-{5-bencil-2-metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(heptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 5 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 enantiómero A,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 enantiómero B,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 10 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-
 ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-
 15 ol,
 2-[9-cloro-7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 20 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-
 25 ol,
 2-[8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]propan-2-ol,
 1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]etan-1-ol, diastereómero 1,
 30 1-ciclopropil-1-[7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]etan-1-ol, diastereómero 2,
 5-[8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-
 triazol,
 5-[3-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,
 35 5-[3-metanosulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,
 5-[8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-metanosulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-4-(²H₃)metil-1-metil-1H-
 1,2,3-triazol,
 ácido 7-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-carboxílico,
 2-[8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-
 40 3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-
 3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-
 2-ol,
 45 2-[8-fluoro-7-[5-(²H₃)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]propan-2-ol,
 2-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 50 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-fluoro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 55 il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-
 il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 60 2-[8-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-
 b]indol-3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(3-metilpiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-
 3-il]propan-2-ol, enantiómero A,
 2-[8-fluoro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(3-metilpiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-
 3-il]propan-2-ol, enantiómero B,
 65 2-[8-fluoro-5-[(5-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-

- 2-ol,
 2-{8-cloro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero A,
 2-{8-cloro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero B,
 2-{8-cloro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero A,
 2-{8-cloro-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[oxan-4-il(piridin-2-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero B,
 2-{8-cloro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero A,
 2-{8-cloro-5-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero B,
 2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero A,
 2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-7-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}propan-2-ol, enantiómero B,
- o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente activos.
4. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio, en donde la enfermedad o la afección son cáncer o una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria crónica.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o LMA.