SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002119- -00007-0000

Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 704 664

Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 14-001040- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 704 664

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS TETRACICLICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002119- -00007-0000
Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~704~~ 664

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 14-001040- -00000-0000
Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~704~~ 664

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japón	Tokyo
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente	Expediente 12.002.119	Expediente
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Comprobante de Pago No 14-000220 **Fecha** 2014/01/03

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

NOTA: Esta es 12.002.119. una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No.66596 del 18 Noviembre de 2013 Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 06 de enero de 2012 y la prioridad que allí se reivindica el 10 de junio de 2009.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 12.002.119

4

COMPUESTOS TETRACÍCLICOS

[Campo técnico]

[0001] La presente invención se relaciona con compuestos tetracíclicos, y sales o solvatos de los mismos. Más específicamente, la presente invención se relaciona con compuestos tetracíclicos y provee un medicamento, composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos, inhibidores de ALK y fármacos para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades incluyendo cáncer, metástasis de cáncer, depresión o trastorno de la función cognitiva que comprenden los compuestos. Aún más, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de las enfermedades que comprende administrarle al paciente, que necesita del tratamiento de la enfermedad, los compuestos que se describen en la presente, las sales o los solvatos de los mismos en una cantidad eficaz para el tratamiento de las enfermedades, y con el uso de los compuestos tetracíclicos para la |preparación de la composición farmacéutica.

[Antecedentes en el arte]

[0002] La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es una de las tirosina quinasas de receptores que pertenece a la familia de receptores de insulina (Documentos no patente N° 1 y 2).

Se informó que, debido a una alteración genética de ALK (translocación, mutación puntual y amplificación de genes), eventualmente hay una activación anormal de ALK relacionada con la oncogénesis.

Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, la ALK forma EML4-ALK debido a una translocación cromosómica, que conduce a la activación constitutiva de la tirosina quinasa, y así adquiere actividad tumorigénica (Documento no patente 1). Además, se informó la presencia de una translocación de ALK en el linfoma anaplásico sistémico de células grandes (ALCL) y en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) (Documentos no patente N° 3 y 4) y en el cáncer de esófago (Documento no patente 5). También se encontró que hay una mutación puntual activa (10% aproximadamente) o amplificación de genes de ALK relacionada con la oncogénesis de neuroblastoma (Documentos no patente N° 6 y 7).

Por otro lado, también se informó en tumores activados por pleiotrofina (PTN) o midquina (MK) (Documentos no patente N° 8 y 9), ambos ligandos de ALK.

Además, a partir de un estudio realizado usando ratones noqueados para ALK, se sugirió que un inhibidor de ALK podría ser de utilidad como un agente anti-depresivo o como un agente para trastornos de la función cognitiva (Documento no patente 10 y Documento de patente 1).

Por ello, un compuesto que tiene actividad inhibidora sobre la ALK será de gran utilidad para la prevención y el tratamiento de cáncer, depresión y trastornos de la función cognitiva, etc.

[0003] Entre tanto, como un material inhibidor de ALK, hay algunos compuestos entre los inhibidores multiquinasa que tienen actividad inhibidora sobre ALK como una de sus actividades. Por ejemplo, como un inhibidor para c-MET (factor de transición de mesénquima-epitelio) y ALK, se ha descrito el compuesto PF02341066 que tiene una estructura de 2-aminopiridina (Documento de patente 2, Documentos no patente N° 11 y 12). Como un inhibidor para FAK, ZAP70, IGF-1R y ALK, etc., se ha descrito el compuesto NVP-TAE684 que tiene una estructura 2,4-diaminopirimidina (Documento de patente 3 y Documento no patente 13). Además, se han descrito asimismo 2,4-diaminopirimidinas y 2,4-diaminoquinazolinas (Documento de patente 4), piridopirazinas (Documento de patente 5), pirazol [3,4-C] isoquinolinas (Documento de patente 6), tiazoles (Documento de patente 7), compuestos tricíclicos (Documento de patente 8) e indazoles (Documento de patente 9) y semejantes.

[0004] Sin embargo, los compuestos tetracíclicos de la presente invención no se divulgan en ninguno de los documentos descritos precedentemente.

Como compuestos tetracíclicos que exhiben una actividad anti-tumoral, se conocen compuestos tetracíclicos que comprenden una estructura de carbazol, tal como la elipticina.

Sin embargo, su mecanismo de acción se basa en la interacción con el ADN para exhibir toxicidad celular (Documento no patente 15) y no hay

6

descripción alguna con respecto a la actividad de inhibición de ALK por los compuestos tetracíclicos.

[Listado de documentos]

[Documento de patente 1] WO 2007/023310 A2

[Documento de patente 2] WO 2006/021884 A2

[Documento de patente 3] WO 2004/080980 A1

[Documento de patente 4] WO 2009/008371 A1

[Documento de patente 5] WO 2007/130468 A2

[Documento de patente 6] WO 2005/009389 A2

[Documento de patente 7] WO 2005/097765 A1

[Documento de patente 8] WO 2008/021369 A2

[Documento de patente 9] WO 2009/013126 A1

[Documento no patente 1] *Proc Natl Acad Sci* EE.UU., Volumen 101, páginas 13306-13311, 2004

[Documento no patente 2] *Nature*, Volumen 448, páginas 561-566, 2007

[Documento no patente 3] *Blood*, Volumen 72, páginas 234-240, 1988

[Documento no patente 4] *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 2776-2780, 1999

[Documento no patente 5] *World J Gastroenterol*, Volumen 12, páginas 7104-7112, 2006

[Documento no patente 6] *Nature*, Volumen 455, páginas 930-935, 2008

[Documento no patente 7] *Nature*, Volumen 455, páginas 971-974, 2008

[Documento no patente 8] *J Biol Chem*, Volumen 276, páginas 16772-16779, 2001

[Documento no patente 9] *J Biol Chem*, Volumen 277, páginas 35990-35999, 2002

[Documento no patente 10] *Neuropsychopharmacology*, Volumen 33, páginas 685-700, 2008

[Documento no patente 11] *Proc Am Assoc Cancer Res* (AACR) 2006, 47: Resumen LB-271

[Documento no patente 12] *Proc Am Assoc Cancer Res* (AACR) 2006, 47: Resumen LB-273

[Documento no patente 13] *Proc Natl Acad Sci* EE.UU., Volumen 104, páginas 270-275, 2007

[Documento no patente 14] *Current Organic Chemistry*, Volumen 5, N° 5, páginas 507-518, 2001

[Documento no patente 15] *Current Medicinal Chemistry*: *Anti-Cancer Agents*, Volumen 4, N° 2, páginas 149-172, 2004

[Resumen de la invención]

[Problemas a resolver por la invención]

[0007] La presente invención comprende proveer compuestos inhibidores de ALK que tienen una estructura novedosa. Además, el objeto de la presente invención comprende proveer un fármaco para profilaxis o el tratamiento que comprende a los compuestos inhibidores de ALK que es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad acompañada por una anomalía de ALK, por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, depresión y un trastorno de la función cognitiva.

[Medios para resolver los problemas]

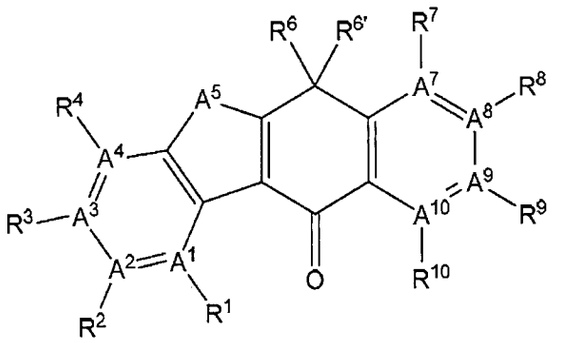
[0008] Como resultado de estudios extensos realizados por los inventores de la presente invención, se encontró que los compuestos tetracíclicos representados por la siguiente fórmula (1), con una estructura claramente diferente de cualquier otro compuesto farmacéutico existente, presentan una excelente actividad inhibidora de ALK, son de utilidad para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, incluyendo cáncer, metástasis de cáncer, depresión y trastornos de la función cognitiva, y tienen una eficacia notable contra dichas enfermedades. Por consiguiente, la presente invención se completó en consecuencia.

[0009] Así, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proveen compuestos tetracíclicos, un medicamento y una composición farmacéutica que comprende a los compuestos, etc., que se muestran más adelante.

[0010]

[1] Un compuesto o su sal o solvato representado por la Fórmula (I):

6



(I)

[donde,

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 y A^{10} todos representan C, o cualquiera de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 y A^9 representa N (con la salvedad de que, cuando representa N, no existe un grupo sustituyente para el mismo) y los restantes representan C;

A^5 se selecciona entre NR^5, O y S;

R^1 y R^{10} representa cada uno en forma independiente [1] un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, [3] un átomo de halógeno o [4] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo C_{2-8} alquinilo,

(5) un grupo ciano,

(6) un átomo de halógeno,

(7) un grupo (C_{1-8} alquilo)$_{m2}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilsulfonilo,

m2: 0~2, y

(8) un grupo nitro;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con [1] uno o más átomos de halógeno, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(3) un grupo C_{6-10} arilo,

(4) un grupo ciano,

(5) un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

(6) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3a}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{3A},

R^{3A}: [1] un grupo C_{6-10} arilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [3] un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros, o [4] un grupo C_{6-10} arilsulfonilo,

m3a: 0~2,

(7) un grupo hidroxicarbonilo,

(8) un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos hidroxilo o [2] uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(9) un átomo de halógeno,

(10) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3b}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

m3b: 0~2,

(11) un grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos C_{6-10} arilo o [2] uno más grupos C_{6-10} ariloxi,

(12) un grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(13) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3c}$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

m3c: 0~2,

(14) un grupo nitro,

(15) un grupo hidroxilo,

(16) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{3B},

R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [3] un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo, [4] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3d}$-amino, o [5] un átomo de halógeno,

m3d: 0~2,

(17) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros,

(18) un grupo heteroariloxi de entre 4 y 14 miembros,

(19) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3e}$-aminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo

m3e: 0~2,

(20) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno,

(21) un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(22) un grupo C_{1-8} alquiltio,

(23) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

(24) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(25) un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(26) un grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(27) un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más R^{3C},

R^{3C}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, o [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

(28) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi, y

(29) un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alquilo y [2] un grupo C_{1-8} alcoxi;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo C_{2-8} alquinilo,

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(6) un grupo ciano,

(7) un grupo aminocarbonilo,

(8) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4a}$-aminocarbonilo,

m4a: 1~2,

(9) un grupo hidroxicarbonilo,

(10) un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

(11) un átomo de halógeno,

(12) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$-amino,

m4b: 0~2,

(13) un grupo hidroxilo, y

(14) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{5A},

R^{5A}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [5] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m5}$-amino, [6] un grupo C_{6-10} arilo, o [7] un grupo C_{1-8} alquiltio,

m5: 0~2,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo C_{2-8} alquinilo,

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, y

(6) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en:

(1) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(2) un grupo C_{2-8} alquenilo, y

(3) un grupo C_{2-8} alquinilo; o

R^6 y $R^{6'}$ se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar:

(4) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o

(5) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo C_{6-10} aril sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{7A},

R^{7A}: [1] un grupo (C_{1-8} alquil){$3m_{7a}$-amino, [2] un hidroxilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

m7a: 0~2,

(4) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

(5) un grupo nitro, y

(6) un grupo hidroxilo;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8A},

R^{8A}: [1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8A1}, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8a}$- amino que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, y [3] un grupo hidroxilo,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo, [2] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, [3] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8b}$- aminosulfonilo, [4] un grupo oxo, [5] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo, o [6] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) aminosulfonilo,

13

m8b: 0~2,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B},

R^{8B}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8B1},

<2> un grupo C_{2-8} alquenilo,

<3> un grupo C_{2-8} alquinilo,

<4> un grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos ciano o [2] uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

<5> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B2},

<6> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo y [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<7> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<8> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<9> un grupo heteroarilsulfonilo de entre 5 y 14 miembros,

<10> un grupo oxo,

<11> un grupo ciano,

<12> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8B3},

<13> un grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonilo,

<14> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8c}$-aminosulfonilo,

<15> un grupo C_{1-8} alquilsulfonil (C_{0-8} alquil) amino,

<16> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino que puede estar sustituido con uno o más R^{8B4},

<17> un grupo hidroxilo,

<18> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonilo, o

<19> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino

m8c: 0~2

m8d: 0~2

m8e: 0~2

R^{8B1}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] uno o más grupos C_{1-8} alcoxi ,

R^{8B2}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo C_{1-8} alquilo, [3] un grupo oxo, [4] un grupo hidroxilo, o [5] un átomo de deuterio,

R^{8B3}: un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o [2] un grupo hidroxilo,

(5) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo,

(6) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8h}$-aminoque puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en <1> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8i}$-aminosulfonilo, <2> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, <3> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo y <4> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) aminosulfonilo, [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, o [4] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) un grupo heterocicloalquilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos oxo,

(8) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más R^{8D},

R^{8D}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, o [4] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

(9) un grupo hidroxicarbonilo,

(10) un grupo C_{0-8} alcoxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(11) un átomo de halógeno,

(12) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8j}$-amino que puede estar sustituido con uno o más R^{8H},

m8j: 0~2,

R^{8H}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

(13) un grupo hidroxilo,

(14) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E},

R^{8E}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> un átomo de halógeno,

<3> un grupo hidroxicarbonilo,

<4> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<5> un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más R^{8E1},

<6> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k}$1-amino que puede estar sustituido con uno o más R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<7> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8E3},

<8> un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros,

<9> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k2}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E6},

m8k2: 0~2,

<10> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E7},

<11> un grupo C_{1-8} alquiltio,

<12> un grupo C_{1-8} alquilsulfinilo,

<13> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

R^{8E1}:

<1> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<2> un grupo C_{1-8} alcanoilo,

<3> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<4> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k3}$-aminosulfonilo,

m8k3: 0~2, o

<5> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

R^{8E2}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

<3> un grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<4> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k4}$-amino y [2] uno o más átomos de halógeno,

m8k4: 0~2,

<5> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k5}$-aminocarbonilo,

m8k5: 0~2,

<6> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

<8> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k6}$-aminosulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxicarbonilo,

m8k6: 0~2, o

R^{8E3}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi,

<2> un grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi,

<3> un grupo hidroxilo,

<4> un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<5> un grupo C_{1-8} alcoxilo,

<6> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<7> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<8> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k}$8-aminocarbonilo

m8k8: 0~2,

<9> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<10> un grupo oxo, o

<11> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alcanoilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo y [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

R^{8E6}:

<1> un grupo C_{2-8} alquenilcarboniloxi,

<2> un grupo hidroxilo,

<3> un grupo ciano,

<4> a un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k}$9-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo

m8k9: 0~2,

<5> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<6> un grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi,

<7> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo, o

<8> un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros,

R^{8E7}:

<1> un grupo hidroxilo, o

<2> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(15) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8F},

16

R^{8F}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8F1},

<2> un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<3> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

<4> un grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi,

<5> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<6> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8F2},

<7> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<8> un grupo hidroxilo, o

[9] un grupo C_{6-10} arilo,

R^{8F1}: [1]un grupo hidroxilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, o [3] un átomo de halógeno,

R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, [2] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo, o [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

(16) un grupo heteroariloxi de entre 4 y 14 miembros,

(17) un grupo heterocicloalquilcarboniloxi de entre 4 y 10 miembros,

(18) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l1}$-aminosulfoniloxi,

m8l1: 0~2,

(19) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos $(C_{1-8}$ alquilo$)_{m8l2}$-amino, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos hidroxicarbonilo,

m8l2: 0~2,

(20) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8G},

R^{8G}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(21) un grupo heterocicloalquilsulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

19

(22) un grupo C_{2-8} alqueniloxi, y

(23) un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9A},

R^{9A}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo C_{1-8} alcoxilo, o [5] un grupo hidroxicarbonilo,

R^{9A1}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo, [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9B},

R^{9B}: [1] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9a}$-amino, [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos R^{9B1},

R^{9B1}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

m9a: 0~2,

(4) un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9C},

R^{9C}: [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9b}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9C1}, [4] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [5] un grupo hidroxilo, [6] un grupo hidroxicarbonilo, o [7] un grupo C_{1-8} alquiloxicarbonilo,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, o [3] un grupo oxo,

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(6) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9D},

R^{9D}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

[3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, o [4] un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, o [5] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

(7) un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9E},

R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxicarbonilo, o [4] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o [5] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

(8) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

(9) un grupo ciano,

(10) un grupo C_{1-8} alcanoilo,

(11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

(12) un átomo de halógeno,

(13) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino que puede estar sustituido con uno o más R^{9F},

m9c: 0~2,

(14) un grupo C_{1-8} alquilcarbonil(C_{0-8} alquil)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) un grupo C_{1-8} alquilsulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

(16) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9e}$- aminosulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) un grupo nitro,

(18) un grupo hidroxilo,

(19) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9G},

R^{9G}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxicarbonilo, [3] un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo, [4] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g1}$-amino, [5] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9G1}, [6] un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros, o [7] un grupo

21

heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo, o [2] un grupo hidroxicarbonilo,

(20) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, o [2] uno o más grupos C_{1-8} alcoxicarbonilo,

(21) un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(22) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(23) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(24) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9h}$-aminosulfonilo,

m9h: 0~2,

(25) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo, y

(26) un grupo hidroxicarbonilo].

[0011]

[2] El compuesto de acuerdo con el punto precedente [1], o una sal o solvato del mismo, donde R^3 es un grupo ciano o un átomo de halógeno.

[3] El compuesto de acuerdo con el punto precedente [1], o una sal o solvato del mismo, donde A^5 es NR^5 y R^5 es un átomo de hidrógeno.

[4] El compuesto de acuerdo con el punto precedente [1], o una sal o solvato del mismo, donde todos los A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 y A^{10} son un átomo de carbono.

[5] El compuesto de acuerdo con el punto precedente [1], o una sal o solvato del mismo, donde:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 y A^{10} todos representan C, o cualquiera de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 y A^9 representa N (con la salvedad de que, cuando representa N, no existe un grupo sustituyente para el mismo) y los restantes representan C;

A^5 se selecciona entre NR^5, O y S;

R^1 representa [1]un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, o [3] un átomo de halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo,

(3) un grupo ciano,

(4) un átomo de halógeno, y

(5) un grupo (C_{1-8} alquilo) $_{m2}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilsulfonilo,

m2: 0~2;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3a}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{3A},

R^{3A}: [1] un grupo C_{6-10} arilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [3] un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros, o [4] un grupo C_{6-10} arilsulfonilo,

m3a: 0~2,

(5) un grupo hidroxicarbonilo,

(6) un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(7) un átomo de halógeno,

(8) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3b}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

m3b: 0~2,

23

(9) un grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos C_{6-10} arilo o [2] uno más grupos C_{6-10} ariloxi,

(10) un grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(11) un grupo nitro,

(12) un grupo hidroxilo,

(13) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{3B},

R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [3] un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo, [4] un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3d}$-amino, o [5] un átomo de halógeno,

m3d: 0~2,

(14) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros,

(15) un grupo heteroariloxi de entre 4 y 14 miembros,

(16) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3e}$-aminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo,

m3e: 0~2,

(17) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno,

(18) un grupo C_{1-8} alquiltio,

(19) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(20) un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(21) un grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(22) un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

(23) un grupo C_{3-}8 cicloalquilo (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi, y

24

(24) un grupo C_{6-10} arilo (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alquilo y [2] un grupo C_{1-8} alcoxi;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo ciano,

(5) un grupo aminocarbonilo,

(6) un grupo hidroxicarbonilo,

(7) un átomo de halógeno,

(8) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$-amino,

m4b: 0~2,

(9) un grupo hidroxilo, y

(10) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{5A},

R^{5A}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [5] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m5}$-amino, o [6] , un grupo C_{1-8} alquiltio,

m5: 0~2, y

(3) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo;

R^6 y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí:

(1) un grupo C_{1-8} alquilo, o

R^6 y $R^{6'}$ se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar,

(2) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o

25

(3) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno, y

(3) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{7A} R^{7A}: [1] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m7a}$- amino, o [2] un grupo hidroxilo,

m7a:0~2;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8A},

R^{8A}: [1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8A1}, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8a}$- amino que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, y [3] un grupo hidroxilo,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo, [2] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, [3] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8b}$- aminosulfonilo, o [4] un grupo oxo,

m8b: 0~2,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B},

R^{8B}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8B1},

<2> un grupo C_{2-8} alquinilo,

<3> un grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido con [1] uno o más grupos ciano o [2] uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

<4> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B2},

<5> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo y [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<6> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<7> un grupo oxo,

<8> un grupo ciano,

<9> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8B3},

<10> un grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonilo,

<11> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8c}$-aminosulfonilo,

<12> un grupo C_{1-8} alquilsulfonil $(C_{0-8}$ alquil) amino,

<13> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino que puede estar sustituido con uno o más R^{8B4},

<14> un grupo hidroxilo, o

<15> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonilo,

m8c: 0~2,

m8d: 0~2,

m8e: 0~2,

R^{8B1}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo,

R^{8B2}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo C_{1-8} alquilo, [3] un grupo oxo, o [4] un grupo hidroxilo,

R^{8B3}: un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o [2] un grupo hidroxilo,

(5) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo,

(6) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8h}$-amino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en <1> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8i}$-aminosulfonilo y <2> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, o [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) un grupo heterocicloalquilo (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos oxo,

(8) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más R^{8D},

R^{8D}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo, o [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

(9) un grupo hidroxicarbonilo,

(10) un grupo C_{0-8} alcoxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(11) un átomo de halógeno,

(12) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8j}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

m8j: 0~2,

(13) un grupo hidroxilo,

(14) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E},

R^{8E}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<3> un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más R^{8E1},

<4> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k}$1-amino que puede estar sustituido con uno o más R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<5> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8E3},

<6> un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros,

<7> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k2}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E6}

m8k2: 0~2,

<8> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E7},

<9> un grupo C_{1-8} alquiltio,

<10> un grupo C_{1-8} alquilsulfinilo, o

<11> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

R^{8E1}:

<1> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<2> un grupo C_{1-8} alcanoilo,

<3> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<4> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k3}$-aminosulfonilo

m8k3: 0~2, o

<5> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

R^{8E2}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<3> un grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<4> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k4}$-amino y [2] un átomo de halógeno,

m8k4: 0~2,

<5> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonilo,

m8k5: 0~2,

<6> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

<8> un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k6}$-aminosulfonilo,

m8k6: 0~2, o

R^{8E3}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi,

<2> un grupo hidroxilo,

<3> un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<4> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

<5> un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k}$8-aminocarbonilo,

m8k8: 0~2,

<6> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<7> un grupo oxo, o

<8> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-8} alcanoilo, y [2] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

R^{8E6}:

<1> un grupo C_{2-8} alquenilcarboniloxi,

<2> un grupo hidroxilo,

<3> un grupo ciano,

<4> a un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k}$9-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

m8k9: 0~2,

<5> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

<6> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo, o

<7> un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros,

R^{8E7}:

<1> un grupo hidroxilo, o

<2> un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(15) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8F}:

R^{8F}:

<1> un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8F1},

<2> un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

<3> un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

<4> un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo,

<5> un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8F2},

<6> un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo, o

<7> un grupo hidroxilo,

R^{8F1}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo C_{1-8} alcoxilo, o [3] un átomo de halógeno,

R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, [2] un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo, o [3] un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo,

(16) un grupo heteroariloxi de entre 4 y 14 miembros,

(17) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l1}$-aminosulfoniloxi,

m8l1: 0~2,

(18) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-8}$ alquilo$)_{m8l2}$-amino,

m8l2: 0~2,

(19) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8G},

R^{8G}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo hidroxilo, o [3] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(20) un grupo C_{2-8} alqueniloxi, y

(21) un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9A},

R^{9A}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, o [4] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

R^{9A1}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo, [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

(3) un grupo C_{2-8} alquenilo,

(4) un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9C},

R^{9C}: [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo, [2] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9b}$-amino que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{6-10} arilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9C1}, [4] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [5] un grupo hidroxilo, o [6] un grupo hidroxicarbonilo,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, o [3] un grupo oxo,

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(6) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9D},

R^{9D}: [1] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, [2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, o [4] un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(7) un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9E},

R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxicarbonilo, o [4] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo,

(8) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

(9) un grupo ciano,

(10) un grupo C_{1-8} alcanoilo,

(11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

(12) un átomo de halógeno,

(13) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino,

m9c: 0~2,

(14) un grupo C_{1-8} alquilcarbonil(C_{0-8} alquil)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos (C_{1-8} alquil)$_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) un grupo C_{1-8} alquilsulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

(16) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m9e}$- aminosulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) un grupo nitro,

(18) un grupo hidroxilo,

(19) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9G},

R^{9G}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxicarbonilo, [3] un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alcoxilo, [4] un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m9g1}$-amino, [5] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9G1}, o [6] un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] un grupo C_{1-8} alcoxilo, o [2] un grupo hidroxicarbonilo,

(20) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

(21) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con uno o más grupos (C_{1-8} alquil)$_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(22) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos (C_{1-8} alquil)$_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(23) un grupo (C_{1-8} alquil)$_{m9h}$-aminosulfonilo,

m9h: 0~2, y

(24) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo;

33

R^{10} representa [1] un átomo de hidrógeno, o [2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros].

[0012]

[6] un compuesto o su sal o solvato, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(2-tert-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-8-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo; y

9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

[0013]

[7] Un medicamento que comprende como ingrediente activo al compuesto de acuerdo con cualquiera de los indicados en [1] a [5], o una sal o solvato de los mismos.

35

[8] Un inhibidor de ALK que comprende como ingrediente activo al compuesto de acuerdo con cualquiera de los indicados en [1] a [5], o una sal o solvato de los mismos.

[9] Un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, metástasis de cáncer, depresión o un trastorno de la función cognitiva, que comprende como ingrediente activo, al compuesto de acuerdo con cualquiera de los indicados previamente en [1] a [5], o una sal o solvato del mismo.

[10] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los indicados previamente en [1] a [5],o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

[11] Un método de tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad, incluyendo cáncer, metástasis de cáncer, depresión o un trastorno de la función cognitiva, que comprende administrarle al paciente, que necesita del tratamiento de la enfermedad, el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos indicados previamente [1] a [5], una sal o solvato del mismo, en una cantidad eficaz para el tratamiento de la enfermedad.

[12] El uso del compuesto que se describe en cualquiera de los puntos anteriores [1] a [5], una sal o solvato del mismo, en la elaboración de un fármaco.

[13] El uso de acuerdo con el punto anterior [11] en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad en mamíferos, incluyendo seres humanos, en donde dicha enfermedad está relacionada con la actividad de ALK.

[Efecto de la invención]

[0014]

Los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, tienen una excelente actividad de inhibición de ALK, una excelente estabilidad en los organismos y una excelente solubilidad en agua, y por ello son de utilidad como un agente profiláctico o terapéutico para trastornos proliferativos (en particular, un agente terapéutico). Además, los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, son de utilidad como agentes profilácticos o terapéuticos (en particular, como agentes terapéuticos) para

diversas enfermedades tales como distintos tipos de cáncer, incluyendo leucemia (leucemia mielogénica aguda, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica y semejantes), linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y semejantes), tumor de cerebro, neuroblastoma, gliomatosis, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal–uréter, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de testículo, cáncer de próstata y semejantes. Además, los compuestos de la presente invención son de utilidad como agentes profilácticos o terapéuticos (en particular, como un agente terapéutico) para la infiltración/metástasis de tumores sólidos. Aún más, los compuestos de la presente invención son de utilidad como agentes profilácticos o terapéuticos para otras enfermedades relacionadas con ALK, por ejemplo, depresión o un trastorno de la función cognitiva.

[0015]

El método de la presente invención comprende un paso de administración de una |cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, a un paciente que necesita de dicho tratamiento o que sufre de tales enfermedades o condiciones.

[Manera para realizar la invención]

[0016]

De aquí en adelante, se describirán los compuestos de la presente invención, el método de preparación de los mismos y el agente farmacéutico que comprende a los mismos.

[0017]

De acuerdo con la presente invención, un “átomo de halógeno” se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es

un grupo sustituyente en un anillo de carbonos aromático, un heterociclo aromático y grupos similares, el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es un grupo sustituyente para un grupo alquilo o un grupo que comprende al alquilo como al menos una parte del grupo (por ejemplo, alcoxilo, alquenilo, carbociclo insaturado, heterociclo insaturado y similares), el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo heptafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo heptafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pentafluoropropionilo, un grupo heptafluorobutirilo y un grupo nonafluoropentanoilo.

[0018] El "grupo C_{1-8} alquilo" se refiere a un grupo monovalente que se obtiene eliminando a cualquiera de los átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene entre 1 y 8 átomos de carbono. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2,3-dimetil propilo, un grupo hexilo, un grupo 2,3-dimetil hexilo, un grupo 1,1-dimetil pentilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alquilo, más preferentemente un grupo C_{1-5} alquilo, aún más preferentemente un grupo C_{1-4} alquilo, y aún más preferentemente un grupo C_{1-3} alquilo.

[0019]

El "grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido" se refiere a un grupo C_{1-8} alquilo no sustituido o un grupo C_{1-8} alquilo del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar

sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 3 sustituyente(s) para el grupo C_{1-6} alquilo y un grupo C_{1-4} alquilo, y entre 1 y 2 sustituyente(s) para un grupo C_{1-3} alquilo.

[0020]

El "grupo C_{2-8} alquenilo" se refiere a un grupo monovalente donde hay al menos una doble unión (dos átomos de carbono SP2 adyacentes) comprendida en un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene entre 1 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo C_{2-8} alquenilo incluyen a un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo (que incluye tanto cis como trans), un grupo 3-butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{2-6} alquenilo, más preferentemente un grupo C_{2-5} alquenilo, aún más preferentemente un grupo C_{2-4} alquenilo, y aún más preferentemente un grupo C_{2-3} alquenilo.

El "grupo C_{2-8} alquenilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{2-8} alquenilo no sustituido descrito anteriormente o un grupo C_{2-8} alquenilo del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo alquenilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, los átomos de carbono con uniones simples se pueden sustituir por un grupo sustituyente cíclico a través de una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{2-8} alquenilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 3 sustituyente(s) para un grupo C_{2-6} alquenilo y un grupo C_{2-4} alquenilo, entre 1 y 2 sustituyente(s) para un grupo C_{2-3} alquenilo.

[0021]

El "grupo C_{2-8} alquinilo" se refiere a un grupo monovalente donde hay al menos una unión triple (dos átomos de carbono SP adyacentes) comprendida en un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene entre 1 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo C_{2-8} alquinilo incluyen a un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo propargilo y un grupo3-butinilo.

Preferentemente, el mismo es un grupo C_{2-6} alquinilo, más preferentemente un grupo C_{2-5} alquinilo, aún más preferentemente un grupo C_{2-4} alquinilo, y aún más preferentemente un grupo C_{2-3} alquinilo.

El "grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{2-8} alquinilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{2-8} alquinilo del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo alquinilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, los átomos de carbono con uniones simples se pueden sustituir por un grupo sustituyente cíclico a través de una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 3 sustituyente(s) para un grupo C_{2-6} alquinilo y un grupo C_{2-4} alquinilo, y entre 1 y 2 sustituyente(s) para un grupo C_{2-3} alquinilo.

[0022]

El "grupo C_{3-8} cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático en forma cíclica. Preferentemente, este incluye a un grupo C_{3-6} cicloalquilo. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{3-6} cicloalquilo.

El "grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{3-8} cicloalquilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{3-8} cicloalquilo del cual al menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un(unos) grupo(s) sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, los átomos de carbono con uniones simples se pueden sustituir por un grupo sustituyente cíclico a través de una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{3-8} cicloalquilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0023]

40

El "grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con entre 4 y 10 átomos constituyentes del anillo y comprende entre 1 y 3 heteroátomos que se seleccionan entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo de tipo monocíclico, bicíclico o espirocíclico. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo pirrolidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinio, un grupo piperidinilo, un grupo piperazino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo tiomorfolino, un grupo imidazolidinilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 1,3-dioxanilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, un grupo 1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo, y un grupo1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 8 miembros, más preferentemente, un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros.

[0024]

El "grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquilo no sustituido de entre 4 y 10 miembros descrito anteriormente o a un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo heterocicloalquilo se sustituye por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, el grupo alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con entre 1 y 4 sustituyente(s). Más preferentemente, este es entre 1 y 4 sustituyente(s) para un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 8 miembros, y entre 1 y 3 sustituyente(s) para un heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros. Cuando el sustituyente es un grupo oxo, 2 grupos oxo pueden combinarse con el mismo átomo de azufre. Cuando se

41

forma la sal, 2 grupos alquilo pueden combinarse con el mismo átomo de nitrógeno.

El "grupo C_{6-10} arilo" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático monovalente. Los ejemplos específicos del grupo C_{6-10} arilo incluyen a un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_6 arilo o un grupo C_{10} arilo.

[0025]

El "grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{6-10} arilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{6-10} arilo del cual al menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un(unos) grupo(s) sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0026]

El "grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros" se refiere a un grupo cíclico aromático que comprende uno o más heteroátomos de entre 5 y 14 átomos constituyentes del anillo. El ciclo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado con un anillo benceno o un anillo heteroarilo monocíclico. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen a un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo cinolinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo indolizinilo, un grupo imidazopiridilo y similares. Preferentemente, el mismo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

[0027]

El "grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido" se refiere al grupo heteroarilo no sustituido con un anillo de entre 5 y 14 miembros descrito anteriormente o a un grupo heteroarilo con un anillo de entre 5 y 14 miembros del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo heteroarilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 3 sustituyente(s) o entre 1 y 2 sustituyente(s) para un heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

[0028]

El "grupo C_{1-8} alcanoilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-C(O)-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, tert-butilcarbonilo y hexanoilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alcanoilo, y más preferentemente un grupo C_{1-3} alcanoilo.

El "grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alcanoilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{1-8} alcanoilo del cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el grupo alcanoilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alcanoilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 2 sustituyente(s) para un C_{1-6} alcanoilo y un grupo C_{1-3} alcanoilo.

[0029]

El "grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo C_{3-8} cicloalquil-C(O)-, donde el grupo C_{3-8} cicloalquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, un

43

grupo ciclohexilcarbonilo, un grupo cicloheptilcarbonilo y un grupo ciclooctilcarbonilo.

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquil-CO- de entre 4 y 10 miembros, donde el grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros ha sido descrito anteriormente.

[0030]

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquilcarbonilo no sustituido de entre 4 y 10 miembros descrito anteriormente o a un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad heterocicloalquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0031]

El "grupo aminocarbonilo que puede estar sustituido" se refiere a un grupo aminocarbonilo no sustituido o a un grupo aminocarbonilo en el cual uno o dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno han sido sustituidos por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.[0032]

El "grupo C_{3-8} cicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi" se refiere a un grupo C_{3-8} cicloalquil-NHC(O)O- o un grupo C_{3-8} cicloalquil-N(C_{1-8} alquilo) C(O)O-, donde el grupo C_{3-8} cicloalquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo ciclopropilaminocarboniloxi, un grupo ciclobutilaminocarboniloxi, un grupo ciclopentilaminocarboniloxi, un grupo ciclohexilaminocarboniloxi, un grupo ciclopropil(N-metil)aminocarboniloxi, y un grupo ciclobutil(N-metil)aminocarboniloxi. El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonilo",

donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo $NH_2C(O)$-, un grupo (C_{1-8} alquil)NH-C(O)-, o a un grupo (C_{1-8} alquil)$_2$N-C(O)-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo N-metil-aminocarbonilo, un grupo N-etil-aminocarbonilo, un grupo N-n-butil-aminocarbonilo, un grupo N,N-dimetil-aminocarbonilo.

[0033]

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonilo que puede estar sustituido" se refiere a un grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno o la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes una pluralidad de grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0034]

El "grupo C_{6-10} aril(C_{0-8} alquil)aminocarbonilo "se refiere a un grupo C_{6-10} aril-NHC(O)-, o a un grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8} alquil)-C(O)-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenil-NHC(O)-, o a un grupo fenil-(N-metil)- aminocarbonilo, donde los grupos C_{6-10} arilo y C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenilaminocarbonilamino y un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino.

[0035]

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo carbonilo al cual se ha unido un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno. Aquí, el grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que comprende uno o varios átomo(s) de nitrógeno) se refiere a un grupo heterocicloalquilo con entre 4 y 10 átomos constituyentes del anillo y comprende al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo. Preferentemente, este se ha unido al grupo carbonilo a través de un átomo de nitrógeno que está comprendido en el anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos específicos de los grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros

45

que contienen nitrógeno incluyen a un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorforino, un grupo piperazino y un grupo piperidinio. Al igual que para el grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo piperidiniocarbonilo, un grupo piperazinocarbonilo y un grupo morfolinocarbonilo.

[0036]

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquilcarbonilo no sustituido de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que se describió precedentemente o a un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad heterocicloalquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0037]

El "grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo " se refiere a un grupo heterocicloalquilo(de entre 4 y 10 miembros)NHC(O)-, o a un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros N(C_{1-8} alquil)-C(O)-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo oxetan-3-il amida, y a un grupo (1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida.

El "grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos oxo" se refiere al grupo heterocicloalquilo(de entre 4 y 10 miembros)aminocarbonilo no sustituido descrito anteriormente o al grupo heterocicloalquilo(de entre 4 y 10 miembros)aminocarbonilo en el cual la unidad heterocicloalquilo se sustituye con al menos un grupo oxo.

46

[0038]

El "grupo C_{6-10} arilsulfonilo" se refiere a un grupo C_{6-10} aril-$S(O)_2$-, donde el grupo C_{6-10} arilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenilsulfonilo.

El "grupo heteroarilsulfonilo de entre 5 y 14 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo(de entre 5 y 14 miembros)-$S(O)_2$-, donde el heteroarilo de entre 5 y 14 miembros ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo imidazol-sulfonilo.

[0039]

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-amino", donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo amino, un grupo NH(C_{1-8} alquilo), o a un grupo N(C_{1-8} alquilo)$_2$-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen amino, metilamino, etilamino, butilamino, isopropilamino, dimetilamino y dietilamino. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-3} alquilamino.

[0040]

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-amino que puede estar sustituido" se refiere a un grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-amino no sustituido o a un grupo amino en el cual uno o dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno o la unidad alquilo han sido sustituidos por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0041]

El "grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-C(O)-NH- o a un grupo C_{1-8} alquil-C(O)-N(C_{1-8} alquilo)-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino y un grupo butilcarbonilamino.

[0042]

El "grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino no sustituido descrito anteriormente o al grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino en el cual al menos

un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo terminal ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino " se refiere a un grupo C_{6-10} aril-C(O)-NH- o a un grupo C_{6-10} aril-C(O)-N(C_{1-8} alquilo)-, donde el grupo C_{6-10} arilo y el grupo C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenilcarbonilamino.

[0043]

El "grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino no sustituido descrito anteriormente o al grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad arilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino ", donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo $NH_2C(O)NH$-, un grupo (C_{1-8} alquil)NHC(O)NH-, un grupo $NH_2C(O)N(C_{1-8}$ alquilo)-, o a un grupo (C_{1-8} alquil)NHC(O)N(C_{1-8} alquilo)-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a los grupos aminocarbonil-(N-metil)amino, y (N-metil)aminocarbonil-(N'-metil)amino.

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere a un grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino no sustituido, o a un grupo (C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino en el cual al menos un átomo de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno o la unidad alquilo se ha sustituido por un sustituyente definido. Preferentemente, el mismo es un grupo

(C_{1-8} alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con un fenilo.

[0044]

El "grupo C_{1-8} alquilsulfonilamino" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-S $(O)_2$-NH- y el grupo C_{1-6} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilsulfonilamino y a un grupo etilsulfonilamino.

[0045]

El "grupo (C_{1-8} alquil)$_x$- aminosulfonil(C_{0-8} alquil)amino", donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo $NH_2S(O)_2NH$-, un grupo $NH(C_{1-8}$ alquil)-$S(O)_2NH$-, o a un grupo $N(C_{1-8}$ alquil)$_2$-$S(O)_2NH$-, un grupo $NH_2S(O)_2N$ (C_{1-8} alquilo) -, un grupo $NH(C_{1-8}$ alquil)-$S(O)_2$ (C_{1-8} alquilo) N-, o a un grupo $N(C_{1-8}$ alquil)$_2$-$S(O)_2$ (C_{1-8} alquilo) N-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilamino-sulfonilamino y a un grupo dimetilamino-sulfonilamino.

[0046]

El "grupo C_{1-8} alcoxilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-O-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi, un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi y un grupo 1-metil-ciclopropilmetoxi. Preferentemente, el mismo es un C_{1-6} alcoxi, más preferentemente un C_{1-5} alcoxi, aún más preferentemente un C_{1-4} alcoxi, y aún más preferentemente un C_{1-3} alcoxi.

49

[0047]

El "grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido" se refiere a un grupo C_{1-8} alcoxilo no sustituido o a un grupo C_{1-8} alcoxilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Más preferentemente, estos son entre 1 y 3 sustituyente(s) para un C_{1-6} alcoxi y un grupo C_{1-4} alcoxi, y entre 1 y 2 sustituyente(s) para un C_{1-3} alcoxi.

[0048]

El "grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-O-C(O)-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo y a un grupo i-propoxicarbonilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alcoxicarbonilo, y más preferentemente un grupo C_{1-3} alcoxicarbonilo.

[0049]

El "grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo del grupo alcoxicarbonilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alcoxicarbonilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0050]

El "grupo C_{0-8} alcoxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo" se refiere a un grupo HO-NH-C(O)-, un grupo C_{1-8} alquil-NH-C(O)-, un grupo HO-N(C_{1-8} alquil)-C(O)-, o a un

30

grupo C_{1-8} alquil-N(C_{1-8} alquil)-C(O)-, y tiene un grupo C_{1-8} alcoxilo o un grupo C_{1-8} alquilo que se describió precedentemente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metoxiaminocarbonilo, un grupo etoxiaminocarbonilo, un grupo n-propoxi aminocarbonilo y un i-propoxiaminocarbonilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alcoxiaminocarbonilo, y más preferentemente un C_{1-3} alcoxiaminocarbonilo.

[0051]

El "grupo C_{0-8} alcoxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo hidroxi aminocarbonilo no sustituido descrito anteriormente, o a un grupo C_{1-8} alcoxiaminocarbonilo, un grupo hidroxi (C_{1-8} alquil) aminocarbonilo o a un grupo C_{1-8} alcoxi (C_{1-8} alquil) aminocarbonilo, donde al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alcoxi aminocarbonilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0052]

El "grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquil(de entre 4 y 10 miembros)-O-, donde el heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros ha sido descrito anteriormente.

[0053]

El "grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros no sustituido descrito anteriormente o a un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad heterocicloalquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquiloxi

de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0054]

El "grupo C_{6-10} ariloxi" se refiere a un grupo C_{6-10} aril-O-, donde el grupo C_{6-10} arilo ha sido descrito anteriormente.

[0055]

El "grupo heteroariloxi de entre 5 y 14 miembros" se refiere a un grupo heteroaril(de entre 5 y 14 miembros)-O-, donde el heteroarilo de entre 5 y 14 miembros ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo pirimidiniloxi.

[0056]

El "grupo C_{1-8} alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-C(O)-O-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi y un grupo propilcarboniloxi.

[0057]

El "grupo C_{2-8} alquenilcarboniloxi" se refiere a un grupo C_{2-8} alquenil-C(O)-O-, donde el C_{2-8} alquenilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos del los mismos incluyen a un grupo 2-metil-2-butenoiloxi.

El "grupo heterocicloalquilcarboniloxi de entre 4 y 10 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquil(de entre 4 y 10 miembros)-C(O)-O-, donde el heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros ha sido descrito anteriormente.

[0058]

El "grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminocarboniloxi", donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo NH2C(O)-O-, un grupo NH(C_{1-8} alquil)-C(O)-O-, o a un grupo N(C_{1-8} alquil$)_2$-C(O)-O-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilamino-carboniloxi, un grupo etilamino-carboniloxi y un grupo propilamino-carboniloxi.

El "grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminocarboniloxi que puede estar sustituido" se refiere a un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminocarboniloxi no sustituido o a un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminocarboniloxi en el cual uno o dos átomos de hidrógeno sobre el átomo

52

de nitrógeno o la unidad alquilo han sido sustituidos por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El "grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno" se refiere al grupo heterocicloalquil-$S(O)_2$- de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo morforino-sulfonilo.

El "grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquil sulfonilo no sustituido de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno descrito anteriormente o al grupo heterocicloalquil sulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo heterocicloalquil sulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno" se refiere al grupo heterocicloalquil(de entre 4 y 10 miembros)-$S(O)_2$-O- que contiene nitrógeno descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo morforino-sulfoniloxi y a un grupo piperadino-sulfoniloxi.

El "grupo heterocicloalquil sulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquil sulfoniloxi no sustituido de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno descrito anteriormente o al grupo heterocicloalquil sulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser

iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un heterocicloalquil sulfoniloxi de entre 4 y 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-S $(O)_2$-O-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente.

[0059]

El "grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido" se refiere al C_{1-8} alquilsulfoniloxi no sustituido grupo descrito anteriormente o a un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s). Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo trifluorometilsulfoniloxi.

[0060]

El "grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminosulfoniloxi" donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo $NH_2S(O)_2$-, un grupo $N(C_{1-8}$ alquil$)S(O)_2$-, o a un grupo $N(C_{1-8}$ alquil$)_2S(O)_2$-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo N-metilaminosulfoniloxi.

[0061]

El "grupo C_{1-8} alquiltio" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-S-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Los ejemplos de los mismos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio, y 2-etilbutiltio y similares. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alquiltio, y más preferentemente un grupo C_{1-3} alquiltio.

[0062]

El "grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido" se refiere a un grupo C_{1-8} alquiltio no sustituido o a un grupo C_{1-8} alquiltio en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad alquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0063]

El "grupo C_{1-8} alquilsulfonilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-S $(O)_2$-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo n-propilsulfonilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, y más preferentemente un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo.

El "grupo C_{1-8} alquilsulfinilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-S (O) -, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo y un grupo n-propilsulfinilo. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo, y más preferentemente un grupo C_{1-3} alquilsulfinilo.

[0064]

El "grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alquilsulfonilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{1-8} alquilsulfinilo que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alquilsulfinilo no sustituido descrito anteriormente o a un grupo C_{1-8} alquilsulfinilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes

dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alquilsulfinilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0065]

El "grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros " se refiere a un grupo heterocicloalquil(de entre 4 y 10 miembros)-S $(O)_2$-, donde el heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros ha sido descrito anteriormente.

[0066]

El "grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido" se refiere al grupo heterocicloalquil sulfonilo no sustituido de entre 4 y 10 miembros descrito anteriormente o un grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad heterocicloalquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, la unidad heterocicloalquilo se puede sustituir por un grupo sustituyente cíclico mediante una unión de tipo espiro. Preferentemente, el mismo es un grupo heterocicloalquil sulfonilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

[0067]

El "grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminosulfonilo", donde x es un símbolo definido en las reivindicaciones, se refiere a un grupo NH_2-S $(O)_2$-, a un grupo C_{1-8} alquilamino-S $(O)_2$-, o a un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_2$amino-S $(O)_2$-, donde el grupo C_{1-8} alquilo ha sido descrito anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo y un grupo dimetilaminosulfonilo.

[0068]

El "grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminosulfonilo que puede estar sustituido" se refiere a un grupo aminosulfonilo no sustituido o a un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_x$-aminosulfonilo en el cual uno o dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno o la unidad alquilo han sido sustituidos por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido

definido(s). Cuando hay presentes dos grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino" se refiere a un grupo C_{1-8} alcoxi-C(O)-NH- o a un grupo C_{1-8} alcoxi-C(O)-N(C_{1-8} alquilo)-, donde los grupos C_{1-8} alcoxilo y C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metoxicarbamoilo y un N-etilcarbonil-N-metil-amino.

El "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) amino no sustituido descrito anteriormente, o a un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) amino, donde al menos un átomo de hidrógeno de la unidad alquilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) aminosulfonilo" se refiere a un grupo C_{1-8} alcoxi-C(O)-NHS$(O)_2$- o a un grupo C_{1-8} alcoxi-C(O)-N(C_{1-8} alquil)S$(O)_2$-, donde el grupo C_{1-8} alcoxilo y el grupo C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metoxicarbonilaminosulfonilo y a un grupo etoxicarbonil-N-metil-aminosulfonilo.

El "grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino" se refiere a un grupo C_{6-10} aril-O-C(O)-NH- o a un grupo C_{6-10} aril-O-C(O)-N(C_{1-8} alquilo)-, donde los grupos C_{6-10} arilo y C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo feniloxicarbonilamino y a un grupo N-metil-N-feniloxicarbonil-amino.

El "grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino no sustituido descrito anteriormente o al grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad arilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes

entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino" se refiere a un grupo C_{6-10} aril-NHC(O)NH-, un grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8} alquil)-C(O)NH-, un grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8} alquil)-C(O)N(C_{1-8} alquilo)-, o a un grupo C_{6-10} aril-NH-C(O)N(C_{1-8} alquilo)-, donde el grupo C_{6-10} arilo y C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenilaminocarbonilamino y a un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino.

El "grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino no sustituido descrito anteriormente o al grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad arilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi" se refiere a un grupo C_{6-10} aril-NHC(O)-O-, o a un grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8} alquil)-C(O)-O-, donde los grupos C_{6-10} arilo y C_{1-8} alquilo han sido descritos anteriormente. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo fenilaminocarboniloxi y un grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino carboniloxi.

El "grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido" se refiere al grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi no sustituido descrito anteriormente o al grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi en el cual al menos un átomo de hidrógeno de la unidad arilo ha sido sustituido por uno o más sustituyente(s) que yaya(n) sido definido(s). Cuando hay presentes dos o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el mismo es un grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyente(s).

El "grupo C_{1-8} alquilsulfonil (C_{0-8} alquil) amino" se refiere a un grupo C_{1-8} alquil-$S(O)_2$-NH-, o a un grupo C_{1-8} alquil-$S(O)_2$-N(C_{1-8} alquil)-. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen a un grupo metilsulfonilamino y un grupo metilsulfonil-(N-metil)amino.

El "grupo C_{2-8} alqueniloxi" se refiere a un grupo C_{2-8} alquenil-O-, donde el grupo C_{2-8} alquenilo ha sido descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo C_{2-8} alqueniloxi incluyen a los grupos viniloxi y aliloxi.

[0069]

Preferentemente, todos los A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 y A^{10} son C, o cualquiera de A^2, A^4, A^7 y A^9 es N y los restantes son C (con la salvedad de que, cuando A^2, A^4, A^7 o A^9 es N, no tienen un grupo sustituyente R^2, R^4, R^7 o R^9). más preferentemente, todos ellos son C, o A^4 es N mientras que los restantes son C, aún más preferentemente, todos ellos son C, o A^4, A^7, y A^9 es N y los restantes son C (con la salvedad de que, cuando A^4, A^7, o A^9 es N, no tienen un grupo sustituyente R^4, R^7, R^9).

A^5 es preferentemente NR^5 o O, más preferentemente NR^5, aún más preferentemente NH.

R^1 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de halógeno,

y más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de flúor,

[3] un átomo de cloro.

R^{10} es preferentemente un átomo de hidrógeno.

R^2 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alquilo,

[3] un ciano,

[4] un átomo de halógeno,

y más preferentemente

59

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo,

[3] un átomo de flúor,

[4] un átomo de cloro,

[5] un átomo de bromo.

Y aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de halógeno,

aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

R^4 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-11 átomos de halógeno,

[3] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[4] un ciano,

[5] un átomo de halógeno,

[6] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m4b}$-amino(m4b: 0~2),

[7] un hidroxilo,

[8] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-4 hidroxi/s,

y más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno,

[3] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[4] un ciano,

[5] un átomo de flúor,

[6] un átomo de bromo,

[7] un grupo amino $(C_{1-3}$ alquil$)_{m4b}$-amino,

[8] un hidroxilo,

[9] un grupo C_{1-3} alcoxi que puede estar sustituido con 1-2 hidroxi/s.

Aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con al menos un átomo de halógeno,

[3] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

[4] un ciano,

[5] un átomo de halógeno,

[6] un hidroxilo,

[7] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con un hidroxilo,

aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de halógeno,

R^5 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-5 sustituyente/s R^{5A} ,

[3] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

y más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{5A},

[3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo.

Aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-8} alquilo,

aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno.

R^{5A} es preferentemente

[1] un grupo C_{1-5} alcoxicarbonilo,

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo C_{1-5} alcoxi,

[4] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[5] un C_6 arilo,

[6] un grupo C_{1-5} alquiltio,

y más preferentemente

[1] un grupo C_{1-3} alcoxicarbonilo,

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo C_{1-3} alcoxi,

[4] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[5] un grupo C_{1-3} alquiltio,

aún más preferentemente

[1] un hidroxilo,

[2] un grupo C_{1-5} alcoxi,

[3] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[4] un grupo C_{1-5} alquiltio.

R^6 y $R^{6'}$ son preferentemente

[1] un grupo C_{1-8} alquilo,

tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar

[2] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

[3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros,

más preferentemente

[1] un grupo C_{1-3} alquilo,

tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar

[2] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

aún más preferentemente

[1] un metilo,

tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar

[2] un ciclopentano,

[3] un tetrahidropirano,

[4] o una piperidina.

R^7 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de flúor,

[3] un átomo de bromo,

[4] un átomo de cloro,

[5] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{7A},

y más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de halógeno,

y aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de flúor,

[3] un átomo de bromo,

[4] un átomo de cloro,

y aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno.

R^{7A} es preferentemente

[1] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m7}$-amino (m7: 0~2),

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo heterocilcoalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-5} alquilo, y más preferentemente

[1] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m7}$-amino (m7: 2),

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo heterocilcoalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-3} alquilo.

R^3 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-11 átomos de halógeno,

[3] un ciano,

[4] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m3a}$-aminocarbonilo(m3a: 0~2) que puede estar sustituido con 1-5 R^{3A} sustituyentes,

[5] un hidroxicarbonilo,

[6] un grupo C_{1-5} alquilcarbonilo que puede estar sustituido con 1-4 hidroxi/s ,

[7] un átomo de halógeno,

[8] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m3b}$-amino(m3b: 0~2) que puede estar sustituido con 1-2 C_6 arilo/s, [9] un grupo C_{1-5} alquil carbonil (C_{0-3} alquil) amino que puede estar

sustituido con 1-2 C_6 arilo/s o 1-2 C_6 ariloxi/s,

[10] un grupo C_6 arilcarbonil (C_{0-3} alquil) amino que puede estar sustituido con 1-5 uno o más grupos C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno,

[11] un grupo (C_{1-3} alquil)$_{m3c}$-aminocarbonil(C_{0-3} alquil) amino (m3c: 0-1) que puede estar sustituido con un C_6 arilo,

[12] a nitro,

[13] un hidroxilo,

[14] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-4 R^{3B}/s,

[15] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros,

[16] un heteroariloxi de 6 miembros,

[17] un grupo (C_{1-5} alquil)$_{m3e}$-aminocarboniloxi (m3e: 0~2) que puede estar sustituido con 1-3 C_6 arilo/s,

[18] un grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de entre 4 y 6 miembros con contenido de nitrógeno,

[19] un grupo C_{1-5} alquiltio,

[20] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 grupo/s C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s C_{1-5} alcoxi,

[21] un grupo C_{1-3} alcoxicarbonil (C_{0-3} alquil) amino que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alcoxi,

[22] un grupo un C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3} alquil) amino que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-9 átomo/s de halógeno,

[23] un grupo C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3} alquil) aminocarbonil (C_{0-3} alquil)amino que puede estar sustituido con 1-3 R^{3C},

[24] un grupo C_{3-6} cicloalquilo (C_{0-3} alquil) aminocarboniloxi, y

[25] un grupo C_6 arilo (C_{0-3} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo C_{1-5} alquilo y uno o más grupos C_{1-5} alcoxi.

R^3 es más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

64

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno,

[3] un ciano,

[4] un grupo $(C_{1-4}$ alquil$)_{m3a}$-aminocarbonilo (m3a: 0~1) que puede estar sustituido con 1-4 sustituyentes R^{3A} ,

[5] un hidroxicarbonilo,

[6] un átomo de halógeno,

[7] un grupo C_{1-4} alquil carbonil (C_{1-3} alquil) amino que puede estar sustituido con 1-2 C_6 arilo/s o 1-2 C_6 ariloxi/s,

[8] un grupo C_6 arilcarbonil (C_{0-3} alquil) amino que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno,

[9] un nitro,

[10] un hidroxilo,

[11] un grupo C_{1-4} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{3B},

[12] un grupo heterocicloalquiloxi de 4 miembros,

[13] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m3e}$-aminocarboniloxi (m3e:1) que puede estar sustituido con uno o más C_6 arilo,

[14] un grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 6 miembros que contiene nitrógeno,

[15] un grupo C_{1-3} alquiltio,

[16] un grupo heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alcoxi,

[17] un grupo C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3} alquil) aminocarbonil (C_{0-3} alquil)amino que puede estar sustituido con un sustituyente R^{3c},

[18] un grupo C_6 cicloalquilo (C_{0-2} alquil) aminocarboniloxi, y

[19] un grupo C_6 arilo (C_{0-3} alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo C_{1-4} alquilo y un grupo C_{1-3} alcoxi.

R^3 es aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un ciano,

[3] un átomo de halógeno,

65

R^3 es aún más preferentemente

[1] un ciano,

[2] un átomo de halógeno.

R^{3A} es preferentemente

[1] un C_6 arilo,

[2] un grupo C_{1-5} alcoxi,

[3] un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

[4] un C_6 arilsulfonilo.

R^{3B} es preferentemente

[1] un hidroxilo,

[2] un grupo C_{1-5} alcoxi,

[3] un grupo C_6 aril (C_{0-3} alquil) aminocarbonilo,

[4] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m3d}$-amino (m3d: 0~2),

[5] un átomo de halógeno,

más preferentemente

[1] un hidroxilo,

[2] un grupo C_{1-5} alcoxi.

R^{3C} es preferentemente

[1] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-11 átomos de halógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alcoxi,

más preferentemente

[1] un grupo C_{1-4} alquilo que puede estar sustituido con 1-9 átomo/s de halógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alcoxi.

R^8 es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-5 sustituyente/s R^{8A},

[3] un grupo C_{2-5} alquenilo,

[4] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8B},

[5] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 uno o más grupos C_{1-8} alquilo,

[6] un grupo (C_{1-5} alquil)$_{m8g}$-aminocarbonilo (m8g: 0~2) que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8C},

[7] un grupo heterocicloalquil (C_{0-3} alquil) aminocarbonilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo,

[8] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8D},

[9] un hidroxicarbonilo,

[10] un grupo C_{1-5} alcoxi (C_{0-3} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s hidroxilo,

[11] un átomo de halógeno,

[12] un grupo (C_{1-5} alquil)$_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8H} ,

[13] un hidroxilo,

[14] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8E},

[15] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 sustituyente/s R^{8F},

[16] un grupo heteroariloxi de 6 miembros,

[17] un grupo (C_{1-5} alquil)$_{m8l}$1-aminosulfoniloxi (m8l1:0-2),

[18] un grupo C_{1-5} alquiltio que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8I},

[19] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8G},

[20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alquilo,

[21] un grupo C_{2-5} alqueniloxi, y

[22] un grupo C_{1-3} alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno.

Y más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8A},

[3] un grupo C_{2-4} alquenilo,

[4] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3

sustituyente/s R^{8B} ,

[5] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos C_{1-3} alquilo,

[6] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonilo (m8g: 0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8C},

[7] un grupo heterocicloalquil (C0-1 alquil) aminocarbonilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo,

[8] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 6 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con 1-2 R^{8D} sustituyente/s R^{8D},

[9] un hidroxicarbonilo,

[10] un grupo C_{1-3} alcoxi (C_{0-3} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con 1-2 grupos hidroxilo,

[11] un átomo de bromo,

[12] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8H},

[13] un hidroxilo,

[14] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8E},

[15] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8F},

[16] un grupo heteroariloxi de 6 miembros,

[17] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8l}$1-aminosulfoniloxi (m8l1:0-2),

[18] un grupo C_{1-3} alquiltio que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8I},

[19] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8G},

[20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alquilo,

[21] un grupo C_{2-3} alqueniloxi, y

[22] un grupo trifluorometilsulfoniloxi,

Aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8A},

60

[3] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8B},

[4] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos C_{1-3} alquilo,

[5] un grupo heterocicloalquil (C_{0-1} alquil) aminocarbonilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo,

[6] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 6 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8D},

[7] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8H} ,

[8] un hidroxilo,

[9] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8E},

[10] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8F},

[11] un grupo heteroariloxi de 6 miembros,

[12] un grupo C_{1-3} alquiltio que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8I},

[13] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8G} , y

[14] un grupo C_{2-3} alqueniloxi,

más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8A},

[3] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8B},

[4] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8H},

[5] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8E},y

[6] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8F} ,

aún más preferentemente

[1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar

sustituido con uno o más R^{8B} como se describen más adelante,

aún más preferentemente

[1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con al menos un átomo de halógeno, Un grupo C_{1-8} alquilo , o un oxo.

R^{8A} es preferentemente

[8A-1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8A1},

[8A-2] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8a}$-amino (m8a:0~2) que puede estar sustituido con 1-11 átomos de halógeno, y

[8A-3] un hidroxi;

R^{8A} es más preferentemente

[8A-1] un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8A1},

[8A-2] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8a}$-amino (m8a:0~2) que puede estar sustituido con 1-11 átomos de halógeno, y

[8A-3] un hidroxilo;

R^{8A1} es preferentemente

[8A1-1] un grupo C_{1-5} alquilo,

[8A1-2] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

[8A1-3] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8b}$-aminosulfonilo (m8b: 0~2), o

[8A1-4] un grupo oxo,

más preferentemente

[8A1-1] un grupo C_{1-3} alquilo,

[8A1-2] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo, o

[8A1-3] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8b}$- aminosulfonilo (m8b: 0),

R^{8B} es preferentemente

[8B-1] un grupo C_{1-6} alquilo que puede estar sustituido con 1-13 sustituyente/s R^{8B1},

[8B-2] un grupo C_{2-6} alquinilo ,

[8B-3] un grupo C_{3-6} cicloalquilo que puede estar sustituido con [1] ciano/s o [2] uno o más grupos C_{1-6} alquilo,

[8B-4] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-10 sustituyente/s R^{8B2} ,

[8B-5] un grupo C_{1-6} alcoxi que puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-5} alcoxi y [2] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[8B-6] un grupo C_{1-5} alcoxicarbonilo,

[8B-7] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

[8B-8] un grupo heteroarilsulfonilo de entre 5 y 6 miembros,

[8B-9] un ciano,

[8B-10] un grupo C_{1-6} alcanoilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8B3},

[8B-11] un grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonilo,

[8B-12] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8c}$-aminosulfonilo (m8c:0-2),

[8B-13] un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (C_{0-6} alquil) amino ,

[8B-14] un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino (m8d:0-2) que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8B4},

[8B-15] un hidroxilo,

[8B-16] un grupo $(C_{1-6}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonilo (m8e:0-2), o

[8B-17] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilamino

más preferentemente

[8B-1] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 R^{8B1},

[8B-2] un grupo C_{2-5} alquinilo ,

[8B-3] un grupo C_{3-5} cicloalquilo que puede estar sustituido con [1] un ciano o [2] un grupo C_{1-6} alquilo ,

[8B-4] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-8 sustituyente/s R^{8B2},

[8B-5] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-3} alcoxi y [2] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[8B-6] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[8B-7] un ciano,

[8B-8] un grupo C_{1-6} alcanoilo que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8B3} ,

[8B-9] un grupo C_{3-5} cicloalquilcarbonilo ,

[8B-10] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8c}$-aminosulfonilo (m8c:1-2),

[8B-11] un grupo C_{1-3} alquilsulfonil $(C_{0-3}$ alquil) amino ,

[8B-12] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8d}$-amino (m8d:0-1) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8B4},

[8B-13] un hidroxilo, o

[8B-14] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonilo (m8e:0-1).

R^{8B1} es preferentemente

[8B1-1] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[8B1-2] un hidroxilo,

[8B1-3] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con 1-2 grupo/s C_{1-5} alcoxi, o

[8B1-4] un ciano,

más preferentemente

[8B1-1] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[8B1-2] un hidroxilo,

[8B1-3] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con 1 grupo C_{1-3} alcoxi , o

[8B1-4] un ciano,

R^{8B2} es preferentemente

[8B2-1] un átomo de halógeno,

[8B2-2] un grupo C_{1-6} alquilo ,

[8B2-3] un oxo,

[8B2-4] un hidroxilo, o

[8B2-5] un átomo de deuterio,

más preferentemente

[8B2-1] un átomo de flúor,

[8B2-2] un grupo C_{1-3} alquilo,

[8B2-3] un oxo, o

[8B2-4] un hidroxilo.

R^{8B3} es preferentemente

[8B3-1] un grupo $(C_{1-6}$ alquil$)_{m8f}$-amino (m8f:0-2),

más preferentemente

[8B3-1] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8f}$-amino (m8f: 2).

R^{8B4} es preferentemente

[8B4-1] un grupo C_{3-6} cicloalquilo, o

[8B4-2] un hidroxi;

R^{8C} es preferentemente

[8C-1] un hidroxilo,

[8C-2] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8h}$-amino (m8h:0-1) que puede estar sustituido con un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8i}$-aminosulfonilo (m8i:0-2),

[8C-3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

R^{8D} es preferentemente

[8D-1] un grupo C_{1-6} alquilo que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8D1},

[8D-2] un grupo hidroxilo,

[8D-3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo, o

[8D-4] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo ;

R^{8D1} es preferentemente

[8D1-1] un grupo hidroxilo, o

[8D1-2] un grupo C_{1-3} alcoxi;

R^{8H} es preferentemente

[8H-1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

R^{8E} es preferentemente

[8E-1] un grupo hidroxilo,

[8E-2] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8E7} ,

[8E-3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[8E-4] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo ,

[8E-5] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8E1},

[8E-6] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8k1}$-amino (m8k1: 0~2) que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8E2} ,

[8E-7] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8E3},

[8E-8] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros,

[8E-9] un grupo $(C_{1-6}$ alquil$)_{m8k2}$-aminocarbonilo (m8k2: 0~2) que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{8E6},

[8E-10] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8E7},

[8E-11] un grupo C_{1-3} alquiltio,

[8E-12] un grupo C_{1-3} alquilsulfinilo ,

[8E-13] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

[8E-14] un grupo C_{1-3} alquilsulfonil (C_{0-8} alquil) amino ,

[8E-15] un grupo heterocicloalquilsulfonil (C_{0-3} alquil) amino de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s C_{1-5} alquilo ;

más preferentemente

[8E-1] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k1}$-amino (m8k1: 2) que puede estar sustituido con uno o más R^{8E2},

[8E-2] un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E7},

[8E-3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[8E-4] un grupo$(C_{1-5}$ alquil$)_{m8k1}$-amino (m8k1: 0~2) que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8E2} ,

[8E-5] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-4 sustituyente/s R^{8E3} ,

[8E-6] un grupo heterocicloalquilsulfonilamino de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 grupos C_{1-3} alquilo;

R^{8E1} es preferentemente

[8E1-1] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo,

[8E1-2] un grupo C_{1-3} alcanoilo,

[8E1-3] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

[8E1-4] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k3}$-aminosulfonilo (m8k3: 0~2),

[8E1-5] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros;

R^{8E2} es preferentemente

[8E2-1] un grupo hidroxilo,

[8E2-2] un grupo C_{1-6} alcoxicarbonilo ,

[8E2-3] un grupo C_{3-6} cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con un hidroxilo,

[8E1-4] un grupo C_{1-5} alcanoilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k4}$-amino (m8k4: 0~2) y [2] un átomo de halógeno,

[8E2-5] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonilo (m8k5: 0~2),

[8E2-6] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[8E2-7] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k6}$-aminosulfonilo (m8k6: 0-1) que puede estar sustituido con un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo.

más preferentemente

[8E2-1] un grupo hidroxilo.

R^{8E3} es preferentemente

[8E3-1] un grupo C_{1-6} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo C_{1-3} alquilcarboniloxi,

[8E3-2] un grupo C_{1-4} alquilcarboniloxi,

[8E3-3] un grupo hidroxilo,

[8E3-4] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[8E3-5] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo,

[8E3-6] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo,

[8E3-7] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k8}$-aminocarbonilo (m8k8: 0~2),

[8E3-8] un grupo C_{1-3} alcanoilo que puede estar sustituido con un hidroxilo,

[8E3-9] un grupo oxo, o

[8E3-10] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C_{1-3} alcanoilo, [2] un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo, o [3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo;

más preferentemente

[8E3-1] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k8}$-aminocarbonilo (m8k8: 0~2), o

[8E3-2] un grupo oxo;

R^{8E4} es preferentemente

[8E4-1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

[8E4-2] un grupo C_{1-3} alcanoilo,

[8E4-3] un grupo C_{1-3} alcoxicarbonilo,

[8E4-4] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[8E4-5] un grupo C_{1-3} alquilaminosulfonilo ;

R^{8E6} es preferentemente

[8E6-1] un grupo C_{2-3} alquenilcarboniloxi ,

[8E6-2] un grupo hidroxilo,

[8E6-3] un ciano,

[8E6-4] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m8k9}$-amino (m8k9: 0~2) que puede estar sustituido con 1-2 grupos hidroxilo,

[8E6-5] un grupo C_{1-3} alcoxi que puede estar sustituido con un hidroxilo,

[8E6-6] un grupo C_{1-4} alquilcarboniloxi,

[8E6-7] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s C_{1-8} alquilo,

[8E6-8] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros;

R^{8E7} es preferentemente

[8E7-1] un grupo hidroxilo,

[8E7-2] un grupo C_{1-3} alcoxi que puede estar sustituido con un hidroxilo;

R^{8F} es preferentemente

[8F-1] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8F1},

[8F-2] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[8F-3] un grupo C_{1-3} alcanoilo que puede estar sustituido con 1-7 átomos de halógeno,

[8F-4] un grupo C_{1-5} alquilcarboniloxi ,

[8F-5] un grupo C_{1-5} alcoxicarbonilo,

[8F-6] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{8F2},

[8F-7] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo, o

[8F-8] un grupo hidroxilo;

más preferentemente

[8F-1] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8F1} ,]

[8F-2] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[8F-3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con un sustituyente R^{8F2} ,

[8F-4] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

R^{8F1} es preferentemente

[8F1-1] un grupo hidroxilo,

[8F1-2] un grupo C_{1-5} alcoxi, o

[8F1-3] un átomo de halógeno;

R^{8F2} es preferentemente

[8F2-1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

[8F2-2] un grupo C_{1-5} alcoxicarbonilo, o

[8F2-3] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

R^{8G} es preferentemente

[8G-1] un grupo hidroxicarbonilo,

[8G-2] un grupo hidroxilo, o

[8G-3] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m8l3}$-amino (m8l3: 0~2),

R^{9} es preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con 1-8 sustituyente/s R^{9A},

[3] un grupo C2-6 alquenilo ,

[4] un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con 1-6 sustituyente/s R^{9C},

[5] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[6] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 sustituyente/s R^{9D},

[7] un grupo C_6 arilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{9E},

[8] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 grupo/s C_{1-5} alquilo ,

[9] un ciano,

[10] un grupo C_{1-6} alcanoilo ,

[11] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo C_{1-5} alquilo,

[12] un átomo de halógeno,

[13] un grupo $(C_{1-4}$ alquil$)_{m9c}$-amino (m9c: 0~2) que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9F} ,

[14] un hidroxilo,

[15] un grupo C_{1-6} alcoxi que puede estar sustituido con 1-5 sustituyente/s R^{9G},

[16] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con uno o dos grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

[17] un grupo C_{1-5} alquiltio que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-3}$ alquil$)_{m9f}$-amino (m9f: 0~2),

[18] un grupo C_{1-5} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos $(C_{1-3}$ alquil$)_{m9g}$-amino (m9g: 0~2),

[19] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m9h}$-aminosulfonilo (m9h: 0~2),

[20] 8n grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 6 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo C_{1-3} alquilo;

más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-6} alquilo que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9A} ,

[3] un grupo C_{2-5} alquenilo,

[4] un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9C} ,

[5] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[6] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9D} ,

[7] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-5} alquilo,

[8] un ciano,

[9] un grupo C_{1-3} alcanoilo,

[10] un átomo de halógeno,

[11] un grupo $(C_{1-4}$ alquil$)_{m9b}$-n amino (m9b: 0),

[12] un hidroxilo,

[13] un grupo C_{1-6} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{9G},

[14] un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

Aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s R^{9A} ,

[3] un grupo C_{2-8} alquenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s R^{9B} ,

[4] un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s R^{9C} ,

[5] un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

[6] un átomo de halógeno,

aún más preferentemente

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s R^{9A},

[3] un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s R^{9C} .

R^{9A} es preferentemente

[9A-1] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[9A-2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{9A1} ,

[9A-3] un grupo hidroxilo, o

[9A-4] un grupo C_{1-6} alcoxi ,

más preferentemente

[9A-1] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9A1} ,

[9A-2] un grupo hidroxilo, o

[9A-3] un grupo C_{1-3} alcoxi,

R^{9A1} es preferentemente

[9A1-1] un grupo C_{1-5} alquilo,

[9A1-2] un grupo C_{3-5} cicloalquilo , o

[9A1-3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

más preferentemente

[9A1-1] un grupo C_{1-3} alquilo,

[9A1-2] un grupo C_3 cicloalquilo , o

[9A1-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros,

R^{9C} es preferentemente

[9C-1] un grupo C_{1-8} alcoxilo,

[9C-2] un grupo $(C_{1-5}$ alquil$)_{m9b}$-amino (m9b: 0~2) que puede estar sustituido con 1-2 grupo/s C_6 arilo ,

[9C-3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{9C1},

[9C-4] un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

[9C-5] un grupo hidroxilo, o

[9C-6] un grupo hidroxicarbonilo;

más preferentemente

[9C-1] un grupo C_{1-5} alcoxi,

[9C-2] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m9b}$-amino (m9b: 2) que puede estar sustituido con 1-2 grupo/s C_6 arilo ,

[9C-3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros que puede estar sustituido con 1-2 sustituyente/s R^{9C1},

[9C-4] un grupo C_{3-5} cicloalquilo,

[9C-5] un grupo hidroxilo.

R^{9C1} es preferentemente

[9C1-1] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[9C1-2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros, o

[$9C_{1-3}$] un grupo oxo,

más preferentemente

[9C1-1] un grupo C3 cicloalquilo ,

[9C1-2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros, o

[9C_{1-3}] un grupo oxo,

R^{9D} es preferentemente

[9D-1] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con uno o dos grupo/s heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

[9D-2] un grupo C_{3-5} cicloalquilo ,

[9D-3] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros, o

[9D-4] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo;

más preferentemente

[9D-1] un grupo C_{1-5} alquilo que puede estar sustituido con un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros,

[9D-2] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros, o

[9D-3] un grupo metilsulfonilo ;

R^{9E} es preferentemente

[9E-1] un átomo de halógeno,

[9E-2] un grupo hidroxilo,

[9E-3] un grupo hidroxicarbonilo, o

[9E-4] un grupo C_{1-3} alquilo que puede estar sustituido con un hidroxilo;

R^{9F} es preferentemente

[9F-1] un grupo C_{1-3} alquilsulfonilo,

[9F-2] un grupo (C_{1-3} alquil)$_{m9f1}$-aminosulfonilo (m9f1: 0~2), o

[9F-3] un grupo C_{1-3} alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos (C_{1-3} alquil)$_{m9f2}$-amino (m9f2: 0~2),

R^{9G} es preferentemente

[9G-1] un grupo hidroxilo,

[9G-2] un grupo hidroxicarbonilo,

[9G-3] un grupo C_6 arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-3} alcoxi ,

[9G-4] un grupo (C_{1-3} alquil)$_{m9g1}$-amino (m9g1: 0~2),

[9G-5] un grupo C_{1-5} alcoxi que puede estar sustituido con 1-3 sustituyente/s R^{9G1} , o

[9G-6] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros;

más preferentemente

[9G-1] un grupo hidroxilo,

[9G-2] un grupo $(C_{1-3}$ alquil$)_{m9g1}$-amino (m9g1: 0~2),

[9G-3] un grupo C_{1-3} alcoxi que puede estar sustituido con un sustituyente R^{9G1} , o

[9G-4] un grupo heteroarilo de entre 5 y 6 miembros;

R^{9G1} es preferentemente

[9G1-1] un grupo C_{1-3} alcoxi, o

[9G1-2] un grupo hidroxicarbonilo.

Preferentemente, A^5 es NH, mientras que los restantes son C, R^3 es un grupo ciano, R^6 y $R^{6'}$ son metilo, R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8A}, (3) un grupo C_{2-8} alquenilo, (4) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B}, (5) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo, (6) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8C}, (7) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más R^{8D}, (8) un grupo hidroxicarbonilo, (9) un grupo C_{0-8} alcoxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (10) un átomo de halógeno, (11) un grupo hidroxilo, (12) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E}, (13) un grupo heterocicloalquiloxi de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8F}, (14) un grupo aminosulfoniloxi que puede estar sustituido con uno o más grupos C_{1-8} alquilo, (15) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_n$-amino , o (16) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con R^{8G}, R^9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9A}, (3) un grupo C_{2-8} alquenilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9B}, (4) un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9C}, (5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, (6) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{9D}, (7) un grupo C_{6-10} arilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9E}, (8) un grupo heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que puede estar sustituido

con un grupo C_{1-8} alquilo, (9) un grupo ciano, (10) un grupo C_{1-8} alcanoilo, (11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo, (12) un átomo de halógeno, (13) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino que puede estar sustituido con uno o más R^{9F}, (14) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilamino , (15) un grupo nitro, (16) un grupo hidroxilo, (17) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9G}, (18) un grupo C_{1-8} alquiltio que puede estar sustituido con un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9f}$- amino , (19) un grupo C_{1-8} alquilsulfonilo que puede estar sustituido con un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g}$-amino , (20) un grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9h}$-aminosulfonilo, o (21) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de entre 4 y 10 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo C_{1-8} alquilo, y R^1, R^2, R^5, R^7 y R^{10} tienen los valores que se han definido precedentemente.

Más preferentemente, A^5 es NH mientras que los restantes son C, R^3 es un grupo ciano, R^6 y $R^{6'}$ son grupos metilo , R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8A}, (3) un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros que puede estar sustituido con uno o más R^{8B}, o (4) un grupo C_{1-8} alcoxilo que puede estar sustituido con uno o más R^{8E}, R9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo C_{1-8} alquilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9A}, (3) un grupo C_{2-8} alquinilo que puede estar sustituido con uno o más R^{9C}, (4) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o (5) un átomo de halógeno, y R^1, R^2, R^5, R^7 y R^{10} son un átomo de hidrógeno .

[0070]

De acuerdo con la presente invención, los ejemplos de las sales de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, sal de ácido iodhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido fosfónico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido sulfónico tal como sal de ácido metansulfónico, sal de ácido p-toluensulfónico y semejantes, sal de ácido carboxílico tal como sal de ácido acético, sal de ácido cítrico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido succínico, sal de ácido salicílico y semejantes, o una sal de un metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y semejantes, una sal de metal alcalino-térreo tal como sal de magnesio, sal de calcio y

semejantes, una sal de amonio tal como sal de amonio, sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio y sal de trialquilamonio, sal de tetraalquilamonio. Preferentemente, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales se producen poniendo los compuestos descritos previamente en contacto con un ácido o una base que se puede utilizar en la producción de un producto farmacéutico.

[0071]

De acuerdo con la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (I) o sales de los mismos pueden ser un anhídrido o un solvato tal como un hidrato y semejantes. En la presente, el término "solvato/solvatado" indica un fenómeno según el cual las moléculas o los iones de soluto contenidos en una solución atraen fuertemente a las moléculas de solvente vecinas para formar un grupo grande de moléculas. Cuando el solvente es agua, se denomina "hidrato/hidratado". El solvato puede ser cualquiera entre un hidrato y un no hidrato. Preferentemente, los solvatos son solvatos farmacéuticamente aceptables. Como un no hidrato, se puede usar alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida y semejantes.

[0072]

Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden estar presentes en diversas formas de tautómeros, por ejemplo, en la forma de enol e imina, en la forma de ceto y enamina y una mezcla de los mismos. En una solución, el tautómero está presente como una mezcla del juego de tautómeros. En el caso de una forma sólida, en general hay un tipo de tautómero presente en una relación dominante. En este sentido, aún si solamente se describe un tipo de tautómero, la presente invención incluye todos los tipos de tautómeros de los compuestos de la presente invención.

[0073]

La presente invención incluye todos los tipos de estereoisómeros de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros (incluyendo los isómeros geométricos cis y trans)), racematos del isómero y una mezcla de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden presentar uno o

más centros asimétricos, y la presente invención incluye una mezcla racémica, una mezcla de diastereómeros y de enantiómero de dicho compuesto.

[0074]

Cuando los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, se pueden convertir en una sal, un hidrato o un solvato de los mismos, que se pueden formar a partir de los compuestos de acuerdo con un método conocido en general en el arte.

[0075]

Además, cuando los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma de una sal, un hidrato o un solvato de los compuestos, se pueden convertir en la forma libre de acuerdo con un método conocido en general en el arte.

[0076]

La presente invención incluye todos los isótopos de los compuestos representados por la fórmula (I). Los isótopos de los compuestos de la presente invención indican aquellos compuestos de la presente invención en los cuales al menos un átomo está sustituido por un átomo con el mismo número atómico (es decir, número de protones) pero con un número de masa diferente (la suma del número de protones y el número de neutrones). Los ejemplos de isótopos comprendidos en los compuestos de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor, un átomo de cloro y semejantes, y también incluyen ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl y semejantes. En particular, los radioisótopos que decaen por emisión de radiación, por ejemplo ^{3}H y ^{14}C, son de utilidad para determinar la distribución de un agente farmacéutico o un compuesto en un tejido vivo, etc. Por otro lado, un isótopo estable no se degrada y se conserva prácticamente la misma cantidad sin exhibir radioactividad, y por ello su uso es seguro. Los isótopos de los compuestos de la presente invención se pueden convertir por reemplazo de un reactivo químico usado para la síntesis con un reactivo químico que comprende un radioisótopo correspondiente de acuerdo con un método conocido en general en el arte.

85

[0077]

Además, los compuestos (I) de la presente invención se pueden administrar en la forma de una prodroga. En la presente, el término "prodroga" indica derivados de los compuestos de la fórmula (I) que se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (I), o sales o solvatos de los mismos, después de la administración por degradación enzimática o no enzimática bajo condiciones fisiológicas. La prodroga se puede encontrar en una forma inactiva cuando es administrada a un paciente. Sin embargo, en los organismos, se convierte en los compuestos de la fórmula (I) y está presente en los mismos en la forma activa.

[0078]

Por ejemplo, la prodroga se convierte en la forma de droga deseada a un pH específico o por acción enzimática. Una prodroga convencional es un compuesto que contiene un residuo éster hidrolizable que produce un ácido libre en los organismos. Los ejemplos de tales residuos éster hidrolizables incluyen un residuo que contiene un grupo carboxilo en el cual un hidrógeno libre (por ejemplo, un hidrógeno libre en un grupo carboxilo cuando Y en la fórmula (I) contiene un grupo carboxilo) es reemplazado por un grupo C_{1-4} alquilo, un grupo C_{2-7}alcanoiloximetilo, un grupo 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a 9 átomos de carbono, un grupo 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo de 5 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxicarboniloximetilo de 3 a 5 átomos de carbono, un grupo 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, un grupo 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, un N-(alcoxicarbonil)aminometilo de 3 a 9 átomos de carbono, un grupo 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo 3-ftalidilo, un grupo 4-crotonlactonilo, un grupo γ-butirolacton-4-ilo, un grupo di-N,N-(C_{1-2})alquilamino(C_{2-3})alquilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilaminoetilo), un grupo carbamoil(C_{1-2})alquilo, un grupo N,N-di(C_{1-2})alquilcarbamoil-(C_{1-2})alquilo, un grupo piperidin(C_{2-3})alquilo, un grupo pirrolidin(C_{2-3})alquilo o un grupo morfolin(C_{2-3})alquilo, pero no se limitan a los mismos.

[0079]

Método de preparación representativo

86

[0080]

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, mediante el método que se describe más adelante. Sin embargo, el método de preparación de los compuestos de la presente invención no se limita al mismo. Además, según necesidad, se puede cambiar el orden de los pasos de reacción, tal como la introducción de un grupo sustituyente, etc.. Aunque los compuestos de la presente invención son compuestos novedosos que no están descritos en la literatura, se pueden preparar de acuerdo con un método químico conocido en general en el arte. Aún más, con respecto a los compuestos reactivos que se usan en la preparación, se pueden emplear compuestos disponibles comercialmente o se pueden producir de acuerdo con un método conocido en general en el arte según necesidad.

[0081]

En los siguientes esquemas de reacción que muestran los pasos de reacción, A^1 a A^{10} y R^1 a R^{10} son como se definen en la fórmula (I). PR^1 a PR^{10} son iguales a R^1 a R^{10} definidos en la fórmula (I) o representan un grupo que se puede convertir en R^1 a R^{10} de acuerdo con la modificación o desprotección de un grupo funcional.

[0082]

Otros símbolos abreviados que se describen en los siguientes esquemas de reacción tienen el significado general conocido por un especialista en el arte.

[0083]

PG representa un grupo protector (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, bencilo sustituido, acetilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metansulfonilo, trifluorometansulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tetrahidropiranilo y semejantes). En el método de preparación que se describe más adelante, cuando un grupo definido es sometido a una modificación química indeseada bajo una condición empleada para implementar el método, la preparación se puede conducir usando medios tales como protección y desprotección de un grupo funcional, etc.

[0084]

En la presente, la selección, adición y remoción de un grupo protector incluye los métodos que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons 2007), y se pueden emplear convenientemente de acuerdo con cada condición de reacción.

[0085]

LG representa un grupo saliente, tal como flúor, cloro, bromo, iodo, metansulfonato, trifluorometansulfonato y semejantes, que se puede aplicar en la reacción que se describió precedentemente.

[0086]

Además, a continuación se enumeran los símbolos abreviados que típicamente se emplean más adelante para describir el método general de síntesis y los ejemplos, y los nombres de los reactivos químicos y solventes correspondientes a las fórmulas químicas.

9-BBN	9-borabiciclo[3,3,1]nonano
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bi(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BF_3OEt_2	eterato de trifluoroboro
t-BuOK	t-butóxido de potasio
n-BuLi	*n*-butillitio
t-BuONa	t-butóxido de sodio
CDI	carbonildiimidazol
CPME	c-pentilmetiléter
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

DPPF	bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
MTBE	t-butilmetiléter
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NMP	*N*-metilpirrolidona
$Pd_2(dba)_3$	Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
$PdCl_2(CH_3CN)_2$	dicloro(bisacetonitrilo)paladio (II)
$PdCl_2(PPh_3)_2$	diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
$P(t\text{-}Bu)_3$	tri t-butilfosfina
PPh_3	trifenilfosfina
$P(o\text{-}tol)_3$	tri o-tolilfosfina
TEA	trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
TFE	trifluoroetanol
THF	tetrahidrofurano
TMAD	1,1'-azobis (N,N-dimetilformamida)
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
TMSI	ioduro de trimetilsililo
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo

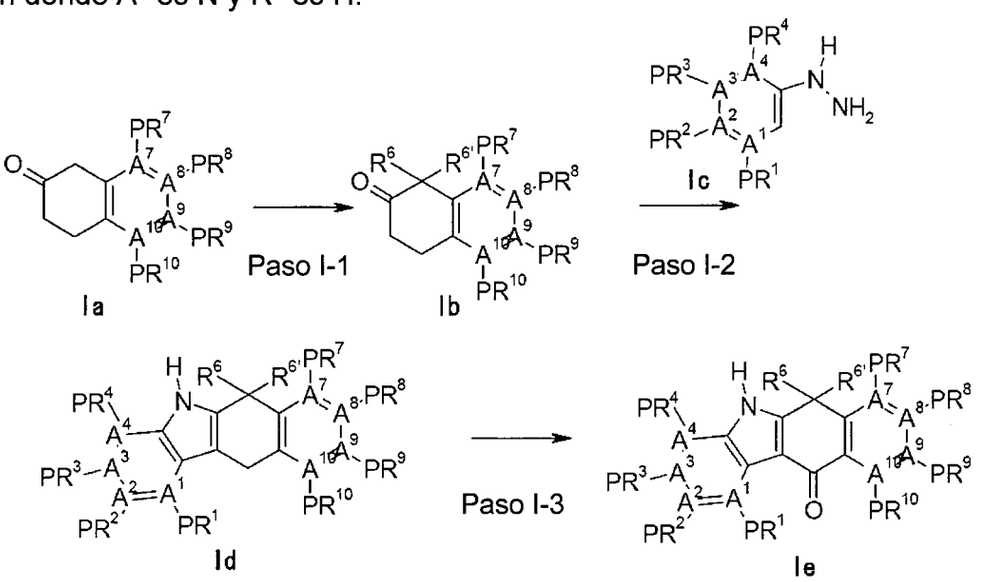
89

JohnPhos	2-(di-t-butilfosfino)bifenilo
c-Hexyl	2-(diciclohexilfosfino)bifenilo
JohnPhos	
S-Phos	2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo
X-Phos	2',4',6'-triisopropil-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo
t-ButylX-Phos	2',4',6'-triisopropil-2-(di-t-butilfosfino)bifenilo
Xantfos	4,5'-bi(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno

[0087]

Método de preparación I

Este es uno de los métodos para producir los compuestos de la fórmula (I) en donde A^5 es N y R^5 es H.



[0088]

Paso I-1

Se trata de un paso de alquilación de un derivado cetona cíclico Ia. El paso se puede conducir por reacción de un derivado cetona cíclico Ia con un agente alquilante correspondiente a R^6 y $R^{6'}$ en la presencia de una base. Por ejemplo, se puede conducir según el método que se describe en *Journal of the American Chemical Society*, 115(23), 10628-36; 1993 y *Organic Letters*, 9(24), 5027-5029; 2007, etc. La reacción se conduce en un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente, en la presencia o la ausencia de un catalizador. Cuando R^6 y $R^{6'}$ son grupos de átomos

90

distintos de átomos de hidrógeno, opcionalmente se puede seleccionar el orden de reacción, y se pueden conducir procesos de separación y purificación en cada paso o la reacción se puede conducir de manera continua.

[0089]

Con respecto al agente alquilante, los ejemplos del mismo incluye un haluro de alquilo tal como MeI, ioduro de etilo, 2-iodopropano, 1,4-dibromobutano, 1,1'-oxibis(2-bromoetano) y semejantes, sulfato de dimetilo y éster del ácido sulfónico tal como metilmetansulfonato, tosilato de metilo y metiltrifluorometansulfonato. Preferentemente, es un haluro de alquilo tal como MeI y semejantes. Con respecto al catalizador, los ejemplos del mismo incluyen un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio y sulfato ácido de tetrabutilamonio. Preferentemente, es sulfato ácido de tetrabutilamonio. Con respecto a la base, los ejemplos de la misma incluyen una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y semejantes o una base orgánica tal como t-BuOK, t-BuONa, piridina, TEA, DIPEA, LDA, LiHMDS y n-BuLi. Preferentemente, es hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio o t-butóxido de sodio. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, diclorometano, tetracloruro de carbono, THF, dioxano, acetonitrilo, agua, metanol, etanol y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es una mezcla de solventes compuesta por agua-THF o THF.

[0090]

Paso I-2

Se trata de la síntesis del esqueleto carbazol Id de acuerdo con el método de Fischer. Este paso generalmente se conduce usando la cetona cíclica Ib en la presencia del compuesto hidrazina Ic y un ácido en un solvente o usando un ácido como solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, y también se puede conducir según el método que se describe en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28(2), 321-3; 1991 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2008), 18(24), 6479-6481. Además,

cuando la reacción avanza lentamente, también se puede usar un catalizador de cloruro de zinc y semejantes con referencia a las condiciones de reacción divulgadas en *Organic Letters* (2006), 8(3), 367-370. La reacción consiste de un paso de producción de fenilhidrazona y un paso de reordenamiento sigmatrópico. La separación y la purificación se pueden conducir en cada paso o la reacción se puede conducir de manera continua. Además, de acuerdo con la estructura de la arilhidrazina, que es un material reactivo de este paso de reacción, se puede obtener una mezcla de isómeros de posición como un producto de reacción. Dichos isómeros de posición se pueden separar entre sí o se pueden usar como una mezcla para el siguiente paso de reacción.

[0091]

Con respecto al ácido usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, TFA, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y p-toluensulfonato de piridinio. Preferentemente, es ácido acético, ácido sulfúrico o TFA. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE, dietilenglicol, trietilenglicol y una mezcla de los mismos.

[0092]

Paso I-3

Se trata de un paso de oxidación del bencilo en la posición 11 del esqueleto carbazol Id. Este paso se conduce aplicando un agente oxidante a un sustrato en un solvente en la presencia o ausencia de un catalizador bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente. Con respecto a las condiciones de reacción, se puede considerar el método que se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3814-3824; 2008, etc..

[0093]

Con respecto al agente oxidante y el catalizador usado para la reacción, se puede usar DDQ, un perácido tal como, mCPBA y semejantes, nitrato de cerio y amonio (IV) (CAN), permanganato tal como permanganato de potasio, permanganato de bario y semejantes, clorito de sodio, peróxido de hidrógeno o N-

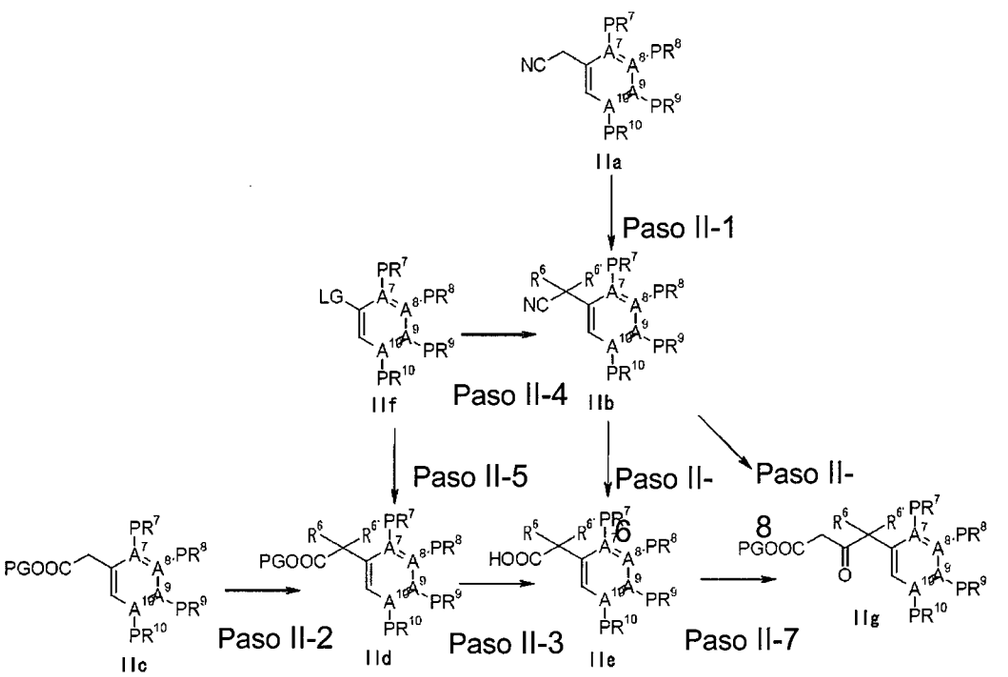
92

hidroxiftalimida y semejantes, ya sea solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es DDQ o N-hidroxiftalimida. Con respecto al solvente de reacción usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen agua, t-butanol, acetonitrilo, THF, diclorometano, acetato de etilo y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF.

[0094]

Método de preparación II

Se trata de un ejemplo de método para producir el intermediario β-cetoéster IIg, que se usa para construir el esqueleto de los compuestos representados por la fórmula (I).



[0095]

Paso II-1, Paso II-2

Se trata de un paso de alquilación de la posición α del éster del ácido carboxílico IIc o del nitrilo IIa. El paso se puede conducir por reacción con un agente alquilante correspondiente a R^6 y $R^{6'}$ en un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente, en la presencia de una base. Por ejemplo, se puede conducir según el método que se describe en *J. Org. Chem.*, 2007, 72 (25), 9541-9549 y *European Journal of*

Organic Chemistry (21), 3449-3462, etc. Los reactivos y las condiciones de reacción son iguales a las que se describieron para el Paso I-1.

[0096]

Paso II-3

Se trata de un paso de hidrólisis del éster para el éster del ácido carboxílico IId. Este paso se puede conducir por hidrólisis en un solvente acuoso a una temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente en la presencia de una base inorgánica, por ejemplo según el método que se describe en *Tetrahedron Lett.* 3529, 1977. Como alternativa, se puede conducir de acuerdo con un método en donde la hidrólisis tiene lugar en la presencia de un ácido, según el método que se describe, por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc*, 1977, 99, 2353. Con respecto a la base inorgánica, los ejemplos de la misma incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. Preferentemente, es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Con respecto al solvente, se puede usar agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y semejantes, ya sea solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es metanol con agua o etanol con agua. Con respecto al ácido que se puede usar para la hidrólisis ácida, se puede usar ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido metansulfónico, ya sea solos o en una combinación de los mismos. Preferentemente, es ácido sulfúrico.

[0097]

Paso II-4, Paso II-5

Se trata de un paso directo de (hetero)arilación en la posición α del éster del ácido carboxílico o nitrilo. Este paso se puede conducir por reacción de SNAr en donde el éster del ácido carboxílico o nitrilo se hace reaccionar con un compuesto aromático IIf que contiene un grupo saliente en la presencia de una base. Se puede conducir según el método que se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 712-713. Como alternativa, también se puede conducir de acuerdo con un método en el cual el éster del ácido carboxílico o el nitrilo sen hace reaccionar con un compuesto aromático IIf que contiene un grupo saliente en la presencia de un catalizador, un ligando y una base. Por ejemplo, se puede conducir según el

método que se describe en *Org. Lett*, 2008, 10(8), 1545, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8003 y *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5051, etc.

[0098]

Con respecto a la base usada para la reacción, se puede usar fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, KHMDS, t-BuONa, t-BuOK y semejantes. Preferentemente, es NaHMDS, KHMDS o t-BuONa. Con respecto al catalizador, ligando o complejo de catalizador-ligando que se usa para la reacción, se puede usar, por ejemplo, acetato de paladio, Pd2(dba)$_3$, dímero cloruro de π-alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexyl JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButylX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y semejantes. Preferentemente, es triisobutilproazafosfatrano.

[0099]

Paso II-6

Se trata de un paso de hidrolización del nitrilo IIb en el ácido carboxílico. Este paso se puede conducir por hidrólisis en la presencia de un ácido bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, y las condiciones de reacción incluyen las que se describen, por ejemplo, en *Tetrahedron*, 64(36), 8464-8475; 2008, etc. Para la reacción, se puede usar el propio ácido como solvente o diluido en otro solvente. Como alternativa, se puede conducir por hidrólisis en la presencia de una base inorgánica bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, y se pueden emplear las condiciones de reacción que se describen, por ejemplo, en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(2), 749-754; 2008, etc..

La reacción consiste de la hidrólisis del nitrilo IIb en la amida ácida y posterior conversión en un ácido carboxílico. La separación y la purificación se pueden conducir en cada paso o la reacción se puede conducir de manera continua.

95

Con respecto al ácido que se usa para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol, trietilenglicol, TFE y semejantes y una mezcla de los mismos. Con respecto a la base inorgánica, los ejemplos de la misma incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

[0100]

Paso II-7

Se trata de un paso de conversión del ácido carboxílico IIe en el β-cetoéster. De acuerdo con este paso, el ácido carboxílico es convertido como material reactivo en un cloruro ácido, un éster activo y semejantes por acción de un agente activante en un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente. A continuación, el cloruro ácido o el éster activo se hace reaccionar con el enolato del monoéster del ácido malónico bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente para dar el compuesto deseado por decarboxilación. Con respecto a las condiciones de reacción, se puede usar, por ejemplo, un método que se describe en *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1 1988, 2345-2352 y *Synthesis* 1993, 290-292. Con respecto al método de activación del ácido carboxílico, los ejemplos del mismo incluyen un método de conversión en un cloruro ácido mediante el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, etc., o un método de conversión en un éster activo usando CDI. Preferentemente, se usa cloruro de tionilo o CDI. El propio ácido carboxílico activado puede ser sometido a separación y purificación, o se puede usar directamente en la siguiente reacción. Con respecto al método para producir un enolato del monoéster del ácido malónico, se puede usar una combinación de una sal de magnesio como cloruro de magnesio, etc. y monoéster del ácido malónico (y una sal del mismo) o un reactivo de Grignard como cloruro de i-propilmagnesio, etc. y un monoéster del ácido malónico (y una sal del mismos), etc.. Con el fin de mejorar el rendimiento

de la reacción, también se puede agregar una base orgánica, tal como TEA, DIPEA y semejantes, al sistema de reacción. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, MeCN, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME y semejantes y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es MeCN, THF o DME.

[0101]

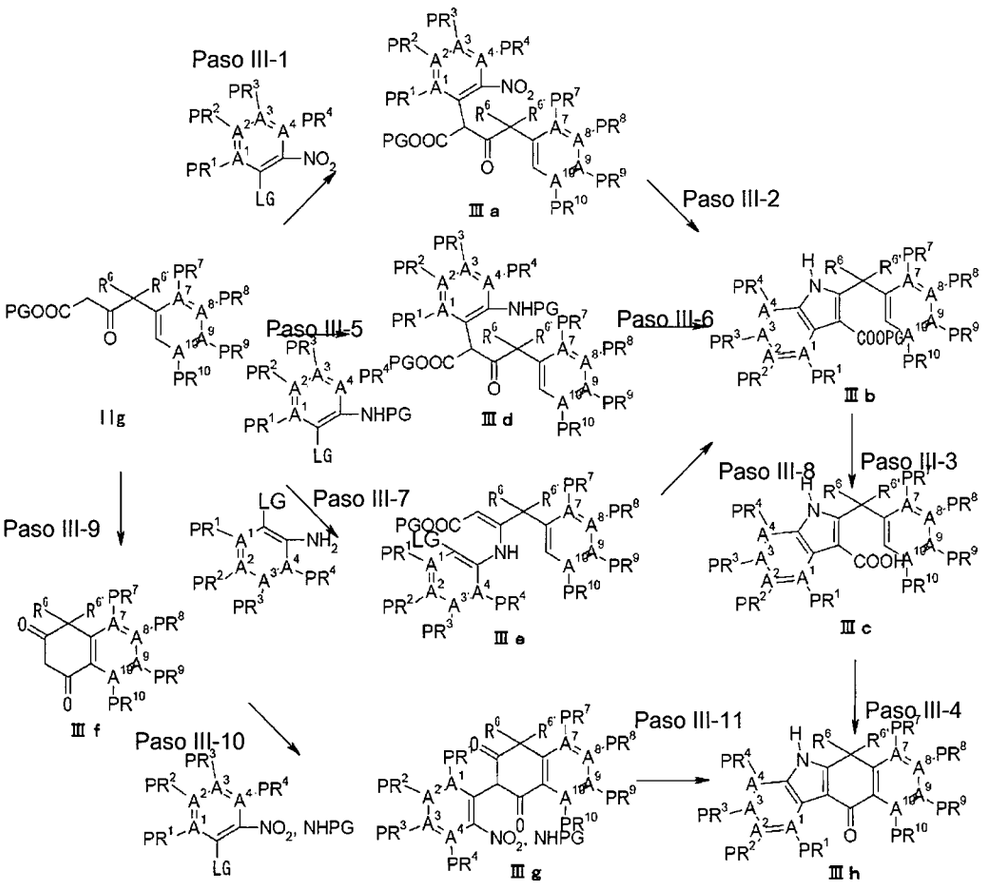
Paso II-8

Se trata de un paso de conversión del nitrilo IIb en el β-cetoéster. Este paso se puede conducir mediante la denominada reacción de Blaise, en la cual se hace reaccionar 2-haloéster del ácido carboxílico con nitrilo en la presencia de polvo de zinc activado bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, y se puede usar el método de reacción que se describe, por ejemplo, en *SYNTHESIS* 2004, N° 16, páginas 2629-2632x. Con respecto al método de activación del polvo de zinc, se puede emplear un método en el cual se efectúa un lavado ácido y secado con anterioridad o un método en el cual se incluye una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido metansulfónico, etc., en el sistema de reacción.

[0102]

Método de preparación III

Se trata de un ejemplo de método de preparación del compuesto IIIh a partir del intermediario IIg que se obtiene con el Método de preparación II.



[0103]

Paso III-1

Este paso se puede conducir mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática en la cual se hace reaccionar un compuesto nitro aromático que contiene un grupo saliente con el β-cetoéster IIg en la presencia de una base, bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, y el método de reacción incluye el que se describe, por ejemplo, en *Synlett*, (5), 883-885; 2004 y *Tetrahedron*, 38(23), 3479-83; 1982.

[0104]

Con respecto a la base usada para la reacción, se puede usar fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, KHMDS, t-BuOK, t-BuONa y semejantes. Preferentemente, es carbonato de potasio, carbonato de cesio, t-BuOK o t-BuONa. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, MeCN,

THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, acetona, metiletilcetona y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF, DMF, DMA, NMP o una mezcla de los mismos.

Además, el presente paso también se puede conducir en la presencia de un catalizador y una base, como se describe en el Paso III-5 o en *Journal of Organic Chemistry*, 72(14), 5337-5341; 2007.

[0105]

Paso III-2

Se trata de un paso de ciclación reductora para formar un anillo indol después de la reducción de un grupo nitro. Esta reacción se puede conducir por reacción del β-cetoéster IIIa con un agente reductor bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente para reducir el grupo nitro. Con respecto al agente reductor usado para la reacción, se puede emplear la condición empleada generalmente para la reducción del grupo nitro, por ejemplo, hierro como se ejemplifica en *Synthesis*, (18), 2943-2952, 2008, zinc como se ejemplifica en *Tetrahedron*, 64(40), 9607-9618, 2008, cloruro de titanio (III) como se ejemplifica en *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(2), 213-215, 2005, cloruro de estaño (II) como se ejemplifica en *Journal of Organic Chemistry*, 58(19), 5209-5220,1993, hidrosulfito de sodio como se ejemplifica en *Gazzetta Chimica Italiana*, 121(11), 499-504, 1991, y la condición de reducción catalítica como se ejemplifica en *Synlett*, (17), 2689-2691, 2008, etc.. Preferentemente, el agente reductor es hierro o hidrosulfito de sodio.

[0106]

Paso III-3

Se trata de un paso de desprotección de un grupo protector de éster del éster del ácido indol-3-carboxílico IIIb. Como ejemplo de un grupo protector de éster, se puede usar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido y semejantes. Preferentemente, es un t-butilo. Con respecto a la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene y Wuts, 4a edición, John Wiley & Sons 2007), y se puede usar apropiadamente de acuerdo

con cada condición de reacción. Cuando el grupo protector del éster es un t-butilo se puede usar, como una condición de desprotección, TMSI, TMSCl y BF_3 OEt_2. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, dietiléter, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE y semejantes y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF o TFE.

[0107]

Paso III-4

Se trata de un paso de ciclación del ácido indol-3-carboxílico IIIc en el carbazol en base a la reacción de Friedel-Crafts. De acuerdo con la reacción, se forma un anhídrido ácido mixto usando anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y semejantes, o se forma cloruro ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo y semejantes, lo que da como resultado la activación del ácido carboxílico. Preferentemente, se usa anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético. La reacción se conduce en la ausencia o presencia de un solvente. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, dietiléter, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME y semejantes y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF, DMF, DMA o DME. Además, se puede usar una base orgánica, tal como TEA, DIPEA, piridina y semejantes.

A continuación, se conduce la ciclación, bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, sin un catalizador o con un catalizador de un ácido Bronsted o de un ácido de Lewis (*Heterocycles*, 1999, 51, 2127). Con respecto al catalizador de un ácido de Lewis, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y BF_3 OEt_2. Preferentemente, es BF_3 OEt_2. Dependiendo del tipo de grupo sustituyente, también es posible conducir la reacción por aplicación de ácido metansulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton), ácido polifosfórico y semejantes, al éster del ácido indol-3-carboxílico IIIb sin pasar por el Paso III-3.

[0108]

Paso III-5, III-6

El paso se puede conducir por reacción de un compuesto acilamida aromático, que contiene un grupo saliente, con el β-cetoéster IIg en la presencia de una base, un catalizador y un ligando bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, seguido por desprotección de un grupo protector del acilo. Los ejemplos de ello incluyen un método que se describe en *Journal of Organic Chemistry* 2007, 72, 9329-9334 y *Organic Letters* 10(4), 625-628, 2008. Con respecto al catalizador de metal, se puede usar ioduro de cobre (I) y acetato de paladio. Con respecto al ligando, se puede usar (S)-prolina, tri t-butilfosfina, bis (t-butil)(2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina y semejantes. Con respecto a la base que se usa para la reacción, se puede emplear fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclohexilamida de litio, litio 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida, hexametildisilazida de potasio, t-BuONa, t-BuOK y semejantes.

[0109]

Paso III-7, III-8

Se trata de un paso de reacción de un aromático amino aromático con el β-cetoéster IIg para formar un intermediario enamina seguido por ciclación catalítica. Los ejemplos de ello incluyen un método que se describe en *Journal of Organic Chemistry*, 68(15), 6011-6019; 2003 y en *European Journal of Organic Chemistry*, (24), 3977-3980; 2007.

Como alternativa, la ciclación se puede conducir en base a un método oxidativo. Por ejemplo, también se puede emplear, una condición de reacción descrita, por ejemplo, en *Angewandte Chemie*, edición internacional, 47(38), 7230-7233; 2008.

[0110]

Paso III-9

Se trata de un paso de síntesis de la 1,3-dicetona basado en la ciclación del β-cetoéster IIg. Con respecto a las condiciones y los reactivos para la reacción, se puede emplear un método que se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(2), 568-570; 2008, en donde el β-cetoéster IIg se hace reaccionar en

un solvente en la presencia de un catalizador de un ácido de Bronsted o de un ácido de Lewis, o un método que emplea un agente de condensación, tal como ácido metansulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton), ácido polifosfórico y semejantes.

[0111]

Paso III-10, III-11

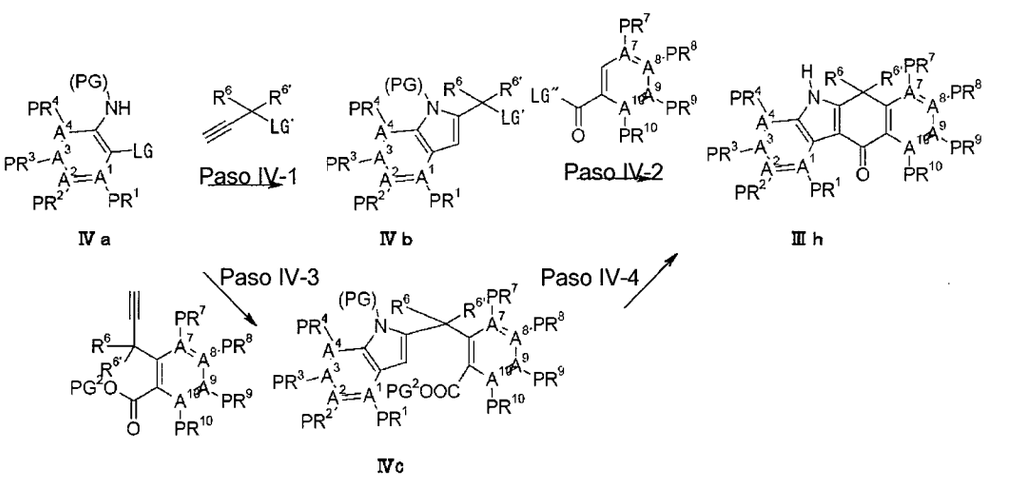
Este paso se puede conducir de la misma manera que los Pasos III-1 y III-2 o los Pasos III-5 y III-6.

[0112]

Método de preparación IV

[0113]

Ejemplo de método para producir el compuesto IIIh, en donde la fórmula Iva se emplea como material de partida.



[0114]

Paso IV-1, IV-3

Se trata de un paso de construcción de derivados indol di-sustituidos basado en la reacción de Sonogashira en la cual se hace reaccionar un alquino terminal con un derivado amina aromático IVa, que contiene un grupo saliente en la posición orto, en la presencia de una base y un catalizador con o sin una cantidad catalítica de un reactivo de cobre. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen un método que se describe en *Organic Letters*, 11(1), 221-224; 2009. La reacción se conduce en un solvente apropiado, en la presencia de un

102

catalizador de paladio y un ligando (o un complejo del mismo) con o sin una base y un catalizador de cobre. Un ejemplo del catalizador de cobre usado para la reacción incluye ioduro de cobre. Como un ejemplo del catalizador y del ligando (o un complejo del mismo), se puede usar acetato de paladio, Pd2(dba)$_3$, dímero de cloruro de π-alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexyl JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButylX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y semejantes. Con respecto a la base usada para la reacción, se puede emplear fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, TEA, DIPEA y semejantes. Preferentemente, es carbonato de cesio, TEA o DIPEA.

[0115]

Paso IV-2

Este paso corresponde a reacciones de Friedel-Crafts en tándem, en donde se conduce una acilación en la posición 3 del derivado indol di-sustituido IVb en la presencia de un catalizador de un ácido de Lewis, bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, seguido por ciclación intramolecular. Con respecto al catalizador usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y $BF_3\ OEt_2$. Preferentemente, es cloruro de aluminio.

[0116]

Paso IV-4

Este paso consiste de desprotección del éster del ácido carboxílico comprendido en el derivado indol di-sustituido IVc y la subsiguiente ciclación intramolecular en la posición 3 del indol, de manera catalítica o no catalítica. Con respecto a la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene y Wuts, 4a edición, John Wiley & Sons 2007), y se puede usar apropiadamente de acuerdo con el tipo de cada grupo protector. Cuando se usa un derivado indol activado para la

103

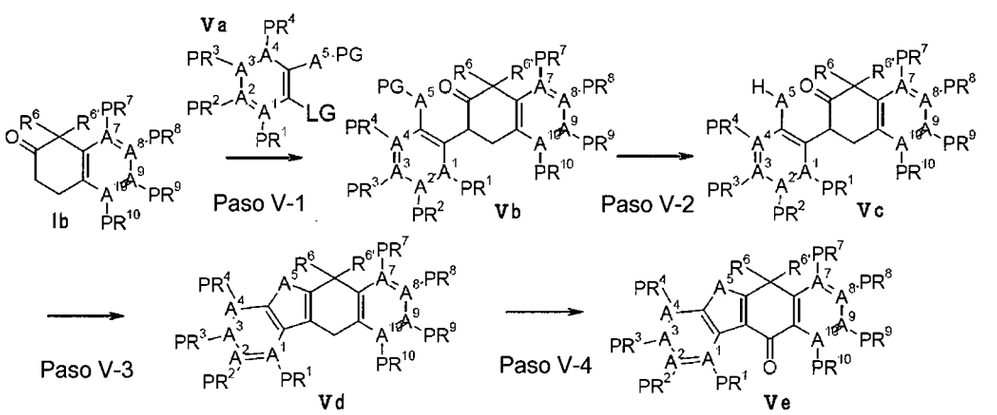
reacción, la ciclación se produce con mayor facilidad, de modo que la reacción se puede conducir de una manera no catalítica. Además, la ciclación también se puede conducir usando un agente de condensación, tal como ácido polifosfórico, ácido metansulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton) y semejantes. Como alternativa, también es posible convertir primero el ácido carboxílico en cloruro de ácido carboxílico, en anhídrido ácido mixto y semejantes, bajo la misma condición que se definió en el Paso III-4, y la ciclación se conduce bajo condiciones de Friedel-Crafts en la presencia de un catalizador de un ácido de Lewis. Con respecto al catalizador de un ácido de Lewis usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y BF_3 OEt_2.

[0117]

Método de preparación V

[0118]

Se trata de uno de los métodos para la construcción del esqueleto de los compuestos de la fórmula (I), en donde A^5 es O, S o NH.



[0119]

Paso V-1

Se trata de un paso de arilación del derivado cetona cíclico Ib usando el compuesto aromático Va que contiene un grupo saliente. La reacción se conduce catalíticamente en la presencia de una base con una combinación de un catalizador de un metal de transición y un ligando, y se puede usar, por ejemplo, la condición que se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1360-1370 y *Journal of Organic Chemistry* (2003), 68(25), 9865-9866. Con respecto a la base usada

104

para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. Con respecto al catalizador y un ligando (o un complejo de catalizador-ligando), se puede usar acetato de paladio, Pd2(dba)$_3$, dímero de cloruro de π-alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexyl JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButylX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y semejantes.

[0120]

Paso V-2

Se trata de un paso de desprotección de un grupo protector. Cuando A^5 es O o S, se puede usar un grupo t-butilo, un grupo bencilo y un grupo bencilo sustituido como un grupo protector. Cuando A^5 es O, se puede usar un grupo t-butildimetilsililo y un grupo tetrahidropiranilo. Cuando es NH, se puede usar un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo metansulfonilo, un grupo trifluoroacetilo y semejantes. Con respecto a la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene y Wuts, 4a edición, John Wiley & Sons 2007), y se puede usar apropiadamente de acuerdo con el tipo de cada grupo protector.

[0121]

Paso V-3

Se trata de un paso de ciclación del derivado α-arilcetona cíclico Vc en un derivado benzofurano, benzotiofeno o el indol Vd. La reacción se puede conducir usando un catalizador ácido o condiciones deshidratantes. Por ejemplo, se pueden emplear las condiciones de reacción que se describen en *Acta Pharmaceutica Hungarica* (2003), 73(3), 171-178. Además, dependiendo del tipo de grupo protector para el grupo hidroxilo, se puede conducir simultáneamente con la desprotección del Paso V-2, como se describe en *Heterocycles*, 26(7), 1863-71; 1987. Con respecto a las condiciones de deshidratación, se puede usar

una combinación de una base orgánica y un ácido anhídrido, tal como ácido trifluorometansulfónico y semejantes.

[0122]

Paso V-4

Se trata de un paso de oxidación del bencilo en la posición 11 del compuesto tetracíclico Vd. Este paso se conduce aplicando un agente oxidante a un sustrato en un solvente en la presencia o ausencia de un catalizador bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente. Con respecto a las condiciones de reacción, se puede emplear el método que se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3814-3824; 2008, etc..

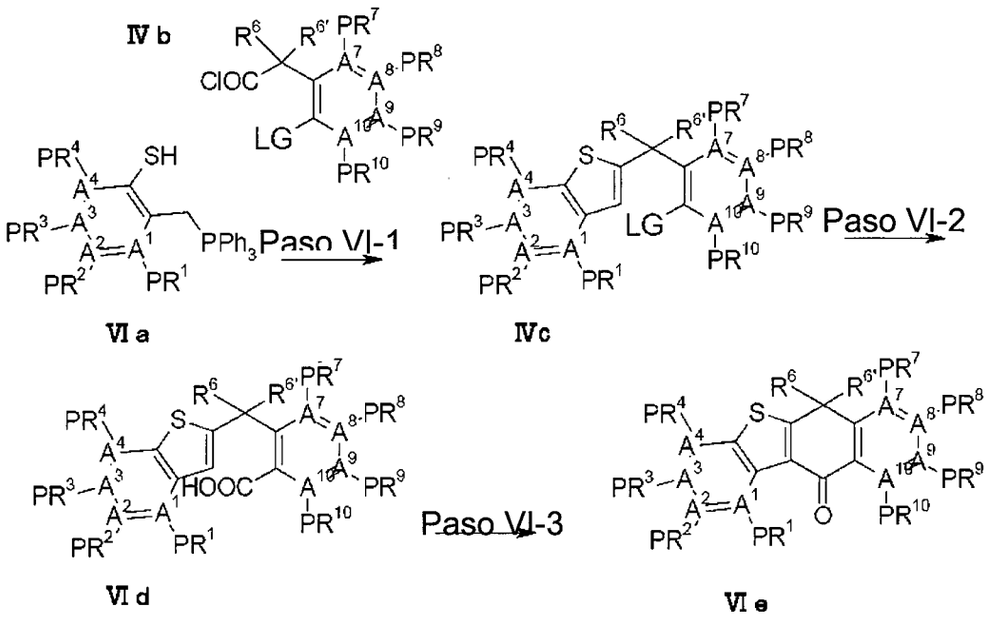
[0123]

Con respecto al agente oxidante y el catalizador usado para la reacción, se puede usar DDQ, un perácido tal como, mCPBA y semejantes, nitrato de cerio y amonio (IV) (CAN), permanganato tal como permanganato de potasio, permanganato de bario y semejantes, clorito de sodio, peróxido de hidrógeno, N-hidroxiftalimida y semejantes, ya sea solos o en una combinación de los mismos. Con respecto al solvente usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen agua, t-butanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo y una mezcla de los mismos.

[0124]

Método de preparación VI

Se trata de un ejemplo de método de construcción del esqueleto de los compuestos representados por la fórmula (I) en donde A^5 es S.



[0125]

Paso VI-1

Se trata de una reacción para construir un anillo benzotiofeno basado en la reacción entre la ilida VIa que contiene un tiol en la posición orto y el cloruro de acilo VIb. La reacción se puede conducir en la presencia de una base, y las condiciones incluyen las que se describen, por ejemplo, en *Synthesis*, (2), 155-7; 1988. Con respecto a la base, los ejemplos de la misma incluyen n-butillitio, metilato de sodio y trietilamina.

[0126]

Paso VI-2

Se trata de una reacción para la síntesis de un ácido carboxílico aromático. La reacción se puede conducir por metalación como por adición de litio o magnesio basado en el intercambio entre halógeno y un metal en la presencia de una base, seguido por carboxilación usando carbonato gaseoso, hielo seco, etc. Se pueden emplear las condiciones de reacción que se describen en *Journal of Organic Chemistry* (2008), 73(19), 7785-7788. Con respecto a la base, se puede usar n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio, un reactivo de Grignard, y diversos complejos *ato*. Como alternativa, según se describe en *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001* (edición electrónica en; http: //www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME), también se

pueden emplear condiciones de carboxilación usando un catalizador de un metal de transición.

[0127]

Paso VI-3

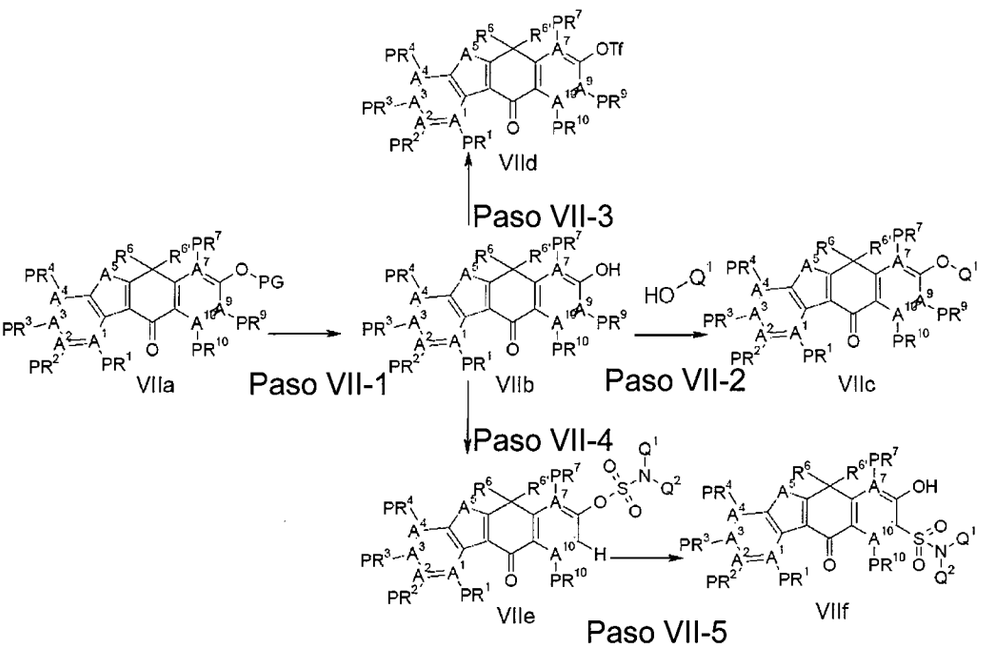
Este paso corresponde a la ciclación intramolecular en la posición 3 del derivado benzotiofeno di-sustituido Vid, ya sea de manera catalítica o no catalítica. Por ejemplo, se pueden emplear las condiciones de reacción que se describen en *Journal of the American Chemical Society*, 130(23), 7286-7299; 2008. La reacción se puede conducir usando un agente de condensación tal como ácido polifosfórico, ácido metansulfónico-pentóxido de fósforo (reactivo de Eaton) y semejantes. Como alternativa, también es posible convertir primero el ácido carboxílico en el cloruro de ácido carboxílico, un anhídrido ácido mixto y semejantes y conducir la ciclación bajo condiciones de Friedel-Crafts en la presencia de un catalizador de un ácido de Lewis. Con respecto al catalizador de un ácido de Lewis usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio y BF_3 OEt_2.

[0128]

Método de preparación VII: Conversión y modificación de grupos funcionales

Se pueden introducir grupos sustituyentes en los grupos funcionales PR^1 a PR^{10} en la fórmula (I) de la presente invención basado en un método de conversión y modificación de un grupo funcional que sea bien conocido por un especialista en el arte. De aquí en adelante se explicarán ejemplos representativos de conversión de grupos funcionales. Además, aunque el siguiente esquema de reacción es específico por cuanto se ofrecen ejemplos de PR8 y PR9 para el compuesto tetracíclico ya construido, también se puede aplicar para un intermediario durante cualquiera de los pasos explicados en los Métodos de preparación I a VI precedentes o en un compuesto final. Además, se puede conducir en cualquier posición de substitución de PR^1 a PR^4 y R^6 a PR^{10}.

En la siguiente fórmula, Q^1 y Q^2 representan cualquier grupo sustituyente que comprende PR^1 a PR^4 y R^6 a PR^{10}.



[0129]

Paso VII-1

Se trata de un paso de desprotección de un grupo protector para un grupo hidroxilo aromático. Como ejemplo del grupo protector, se puede usar un grupo metilo, un grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo tetrahidropiranilo y semejantes. Preferentemente, es un grupo metilo. Con respecto a la desprotección, los ejemplos del mismo incluyen un método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene y Wuts, 4a edición, John Wiley & Sons 2007), y se puede usar apropiadamente de acuerdo con el tipo de cada grupo protector. Cuando un grupo metilo se usa como grupo protector, se pueden usar selectivamente diversas condiciones de reacción para la desprotección dependiendo de la reactividad. Los ejemplos de las mismas incluyen calentamiento en la presencia de una sal de ácido clorhídrico de piridina, calentamiento en la presencia de un solvente con dodecantiol y metilato de sodio y calentamiento en la presencia de un solvente con haluro de litio anhidro, tribromuro de boro, TMSI y semejantes.

[0130]

Paso VII-2

Se trata de uno de los métodos para introducir un grupo sustituyente basado en la formación de un enlace éter con un grupo hidroxilo aromático. Para la formación de un enlace éter, se puede usar la reacción de Mitsunobu que se describe en la literatura conocida (Mitsunobu, et. al., *Synthesis*, Volumen 1, página 1, 1981) o un método similar. Específicamente, la reacción se conduce en la presencia de un compuesto de fósforo y un compuesto azo en un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -78°C y el punto de ebullición del solvente. Con respecto al compuesto de fósforo, los ejemplos del mismo incluyen PPh_3 y tri-n-butilfosfina. Con respecto al compuesto azo, los ejemplos del mismo incluyen DEAD, TMAD y ácido diisopropilazodicarboxílico. Así, el uso de los mismos en cualquier combinación, permite obtener el compuesto blanco.

Paso VII-3

Se trata de un paso de sulfonilación de trifluorometano en un grupo hidroxilo aromático. La reacción se conduce por reacción con un reactivo, tal como ácido trifluorometansulfónico y semejantes, en la presencia de una base, con o sin un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente. Con respecto a la base usada para la reacción, se puede emplear TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidina, dimetilaminopiridina y semejantes. Preferentemente, se usa piridina sin ningún solvente. El éster del ácido trifluorometansulfónico VIId obtenido es un buen grupo saliente y se puede usar en diversas derivatizaciones.

[0131]

Paso VII-4

Se trata de un paso de obtención del éster del ácido sulfámico por medio de una sulfamoilación de un grupo hidroxilo aromático. La reacción se conduce por reacción con un reactivo, tal como cloruro de sulfamoílo y semejantes, en la presencia de una base con un solvente bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente. Con respecto a la base usada para la reacción, se puede usar hidruro de sodio, TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidina, dimetilaminopiridina y semejantes. Preferentemente, es hidruro de sodio. El éster del ácido sulfámico VIIe obtenido es un sustrato para el

reordenamiento de tia-Fries de Paso VII-5 y se puede usar en diversas derivatizaciones.

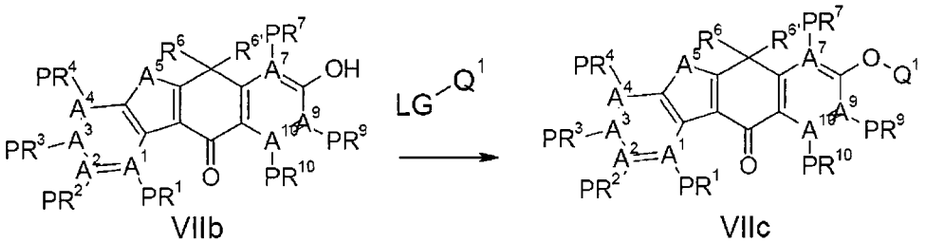
[0132]

Paso VII-5

Este paso corresponde al reordenamiento de un grupo sulfamoílo hacia una posición vecina en la presencia de un catalizador de un ácido de Lewis bajo condiciones de temperatura de reacción de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente cuando dicha posición vecina del éster del ácido sulfámico no está sustituida (es decir, C-H), es decir, una reacción conocida como reordenamiento de tia-Fries. Con respecto al catalizador usado para la reacción, se puede emplear cloruro de aluminio, triflato de aluminio, triflato de bismuto, triflato de iterbio, BF_3 OEt_2 y semejantes. Preferentemente, es cloruro de aluminio.

[0133]

Paso VII-6



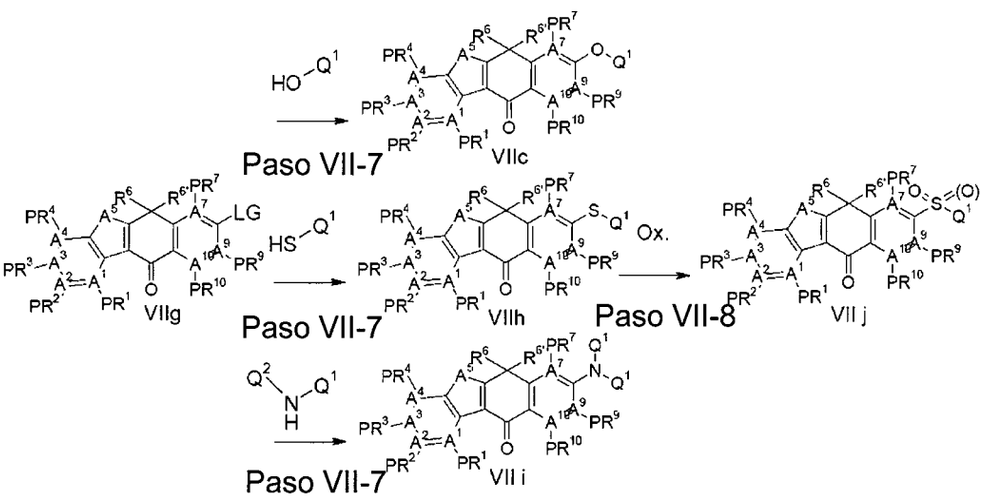
VIIb VIIc

[0134]

Se trata de otro paso de introducción de un grupo sustituyente basado en la formación de un enlace éter. De acuerdo con el presente paso, se somete un reactivo que tiene un grupo saliente apropiado, tal como haluro de alquilo y semejantes, a una reacción nucleofílica con el grupo hidroxilo del compuesto VIIb en la presencia de una base apropiada para formar un enlace éter. Con respecto a la base, los ejemplos de la misma incluyen una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y semejantes o una base orgánica tal como piridina, TEA, DIPEA y semejantes.

Además, también se puede obtener y emplear la formación de un enlace diariléter mediante el uso de haluro de arilo, borato de arilo y semejantes como reactivo que contiene un grupo saliente. Cuando la reactividad no resulta

satisfactoria, se puede usar un catalizador, tal como polvo de cobre, acetato de cobre, ioduro de cobre y semejantes, o un ligando, tal como fenantrolina, trans-1,2-ciclohexandiamina y semejantes.



[0135]

Paso VII-7

Se trata de una reacción para formar un enlace entre un arilo y un heteroátomo usando el compuesto VIIg que contiene un grupo saliente. La reacción se conduce en un solvente inerte apropiado para la reacción, en la presencia de una base. Con respecto al grupo saliente LG, se puede usar un halógeno, triflato y semejantes. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrilo y semejantes y una mezcla de los mismos. Con respecto a la base que se puede usar para la reacción, los ejemplos de la misma incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. Este paso también se puede conducir usando un catalizador y un ligando. Con respecto al catalizador y un ligando (o un complejo de catalizador-ligando), se puede usar, por ejemplo, acetato de paladio, Pd2(dba)$_3$, dímero de cloruro de π-alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexyl JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButylX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis (3,5-

bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y semejantes.

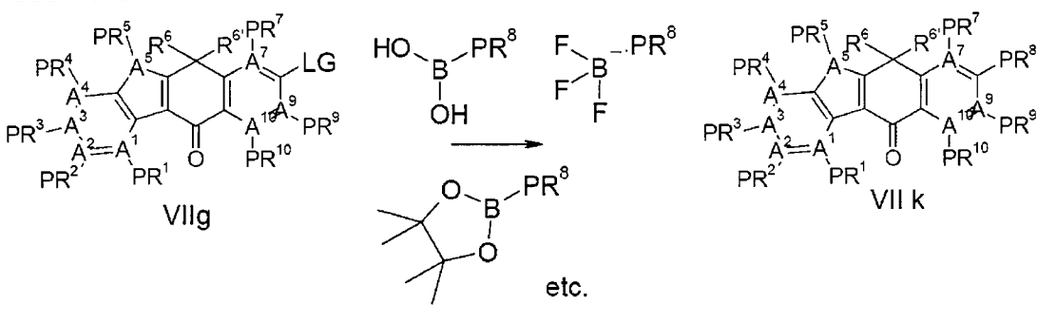
[0136]

Paso VII-8

Cuando el producto de la reacción del Paso VII-7 es el tioéter VIIh, es posible obtener el compuesto sulfóxido o sulfona VIIj por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico, oxona, TEMPO y semejantes.

[0137]

Paso VII-9

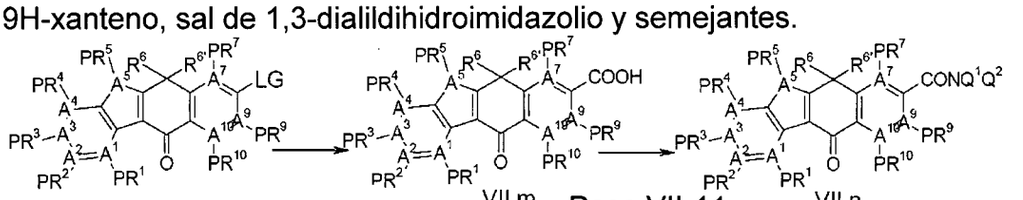


[0138]

Se trata de una reacción para formar un enlace entre arilo y un carbono SP2 o un enlace entre un arilo y un carbono SP3, en donde se usa el compuesto VIIg que contiene un grupo saliente. La reacción se conduce en un solvente inerte apropiado para la reacción, en la presencia de una base. Con respecto al grupo saliente LG, se puede usar un halógeno, triflato y semejantes. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrilo, agua, isopropanol y semejantes y una mezcla de los mismos. Con respecto a la base que se puede usar para la reacción, los ejemplos de la misma incluyen t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, TEA y DIPEA. Este paso también se puede conducir usando un catalizador y un ligando. Con respecto al catalizador y un ligando (o un complejo de catalizador-ligando), se puede usar, por ejemplo, acetato de paladio, Pd2(dba)$_3$, dímero de cloruro de π-alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexyl JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-

113

ButylX-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio y semejantes.



[0139]

Paso VII-10

Se trata de una reacción de carboxilación usando el compuesto VIIg que contiene un grupo saliente. La reacción se conduce por reacción con ácido fórmico (o un equivalente sintético del mismo) en un solvente apropiado inerte para la reacción, en la presencia de una base y un catalizador. Con respecto al grupo saliente LG, se puede usar un halógeno, triflato y semejantes. El solvente y el catalizador se pueden seleccionar y usar de la misma manera que en el Paso VII-9.

[0140]

Paso VII-11

Se trata de una reacción de amidación usando el ácido carboxílico VIIm. Específicamente, la reacción se puede conducir por medio de una reacción de condensación deshidratante usando diversas aminas, tal como amoníaco, aminas primarias, aminas secundarias, hidrazinas, hidrazinas sustituidas y semejantes. La reacción se conduce en la presencia de un agente halogenante ácido o un agente de condensación deshidratante en un solvente aprótico bajo condiciones de temperatura de reacción de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente, con o sin un agente esterificante activo y una base.

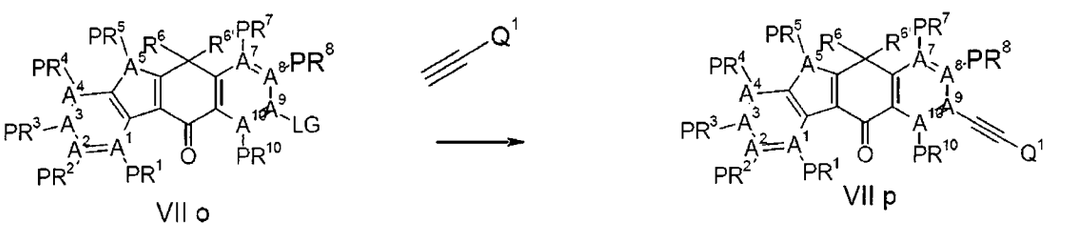
[0141]

Con respecto al agente halogenante ácido, los ejemplos del mismo incluyen cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo. Con respecto al agente de condensación deshidratante, los ejemplos del mismo incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de bromo-tris (pirrolidino)-fosfonio (PyBrOP), EDC y hexafluorofosfato de

(benzotriazoliloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP). Con respecto al agente esterificante activo, los ejemplos del mismo incluyen HOBt, di(N-succinimidil)carbonato y carbonildiimidazol. Con respecto a la base, los ejemplos de la misma incluyen TEA, DIPEA y DBU. Con respecto al solvente, los ejemplos del mismo incluyen DMF, DMA, DCM, acetona, THF, dioxano, DME, acetato de etilo, MeCN y una mezcla de los mismos.

[0142]

Paso VII-12



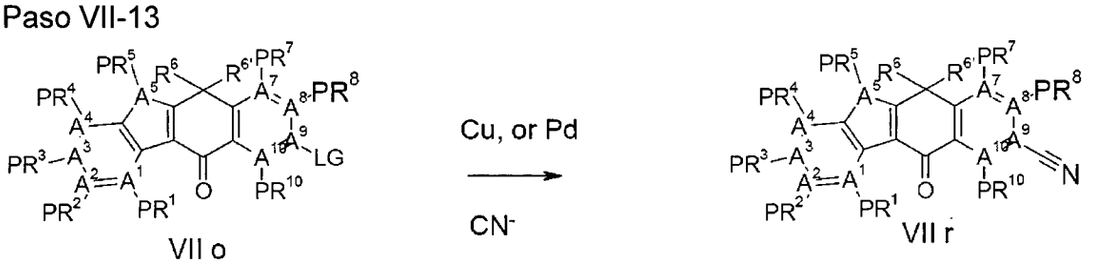
VII o VII p

[0143]

Se trata de un paso de formación de un enlace entre arilo y un carbono SP usando el compuesto VIIo que contiene un grupo saliente. La reacción se conduce por reacción de un alquino terminal en un solvente apropiado, en la presencia de una base y un catalizador con o sin una cantidad catalítica de un reactivo de cobre, y la reacción se conoce como la reacción de Sonogashira. Los reactivos y las condiciones de reacción son como se definen en el Paso IV-1 y en el Paso IV-3. Como una variante de la reacción de Sonogashira, los ejemplos del mismo incluyen un método divulgado en *Tetrahedron*, 63(43), 10671-10683; 2007. Específicamente, si se tienen aminas secundarias y semejantes en un sistema de reacción y se usa bromuro de propargilo como alquino, se puede introducir una propargilamina.

[0144]

Paso VII-13



VII o VII r

[0145]

115

Se trata de una reacción de formación de un enlace entre arilo y CN usando el compuesto VIIo que contiene un grupo saliente. La reacción se puede conducir por adición de una fuente de CN en un solvente apropiado en la presencia de un catalizador de cobre, zinc o paladio, con o sin un ligando, con las condiciones de reacción que se describen en *Organic Letters*, 10(23), 5325-5328; 2008, *Tetrahedron Lett*ers, 49(32), 4693-4694; 2008 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(13), 6489-6500; 2008. Con respecto a la fuente de CN, se puede usar cianuro de cobre (I), cianuro de zinc (II), hexacianuro de hierro (III), cianuro de sodio, cianuro de potasio y semejantes.

[0146]

Síntesis de los materiales de partida

Algunos materiales de partida para la presente invención son compuestos novedosos, y pueden sintetizarse fácilmente de la misma manera que los compuestos reactivos conocidos o de acuerdo con un método bien conocido por un especialista en el arte.

Se han descrito precedentemente ejemplos de métodos de preparación los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la separación y purificación de los compuestos de interés que se describen con detalle en cada paso de reacción se pueden efectuar por aplicación de tratamientos químicos comunes, tales como extracción, concentración, eliminación por destilación, cristalización, filtración, recristalización, distintos tipos de cromatografía, etc.

[0147]

Fármaco de la presente invención

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, además del compuesto seleccionado por su utilidad para la invención. En la presente memoria descriptiva, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a uno o más tipos de vehículo, diluyente o material encapsulante apropiado, sólido o líquido, que son adecuados para su administración a mamíferos. En la presente memoria descriptiva, el término "aceptable" significa que no causa ninguna reacción capaz de reducir

116

sustancialmente reduce la eficacia farmacéutica de una composición bajo condiciones de uso normales, y los componentes de la composición y del compuesto objeto se pueden mezclar bien entre sí. El vehículo farmacéuticamente aceptable debería ser de una pureza sustancialmente alta y de una toxicidad sustancialmente baja, de modo que se pueda administrar convenientemente al sujeto a tratar, preferentemente un animal y más preferentemente un mamífero.

[0148]

Los ejemplos de materiales que se pueden usar como un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa y semejantes; almidón tal como almidón de maíz, almidón de papa y semejantes; celulosa y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, metilcelulosa y semejantes; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; un agente lubricante sólido tal como ácido esteárico o estearato de magnesio y semejantes; sulfato de calcio; aceites vegetales tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite vegetal, aceite de cacao y semejantes; alcoholes polihídricos tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol y semejantes; ácido algínico; un agente emulsionante tal como TWEEN; un humectante tal como lecitina y semejantes; un colorante; un saborizante; un agente para formar tabletas; un estabilizante, un anti-oxidante; un conservante; agua libre de pirógenos; solución isotónica acuosa y solución amortiguadora de fosfato.

[0149]

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o como un agente terapéutico o profiláctico para un trastorno proliferativo o cuando se usa contra una depresión o un trastorno de la función cognitiva, se pueden considerar como rutas de administración las vías de administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, tópica (goteo, polvo, ungüento, gel o crema) o una administración por inhalación (bucal o atomizador nasal) y semejantes. Con respecto a la forma de administración, los ejemplos de

la misma incluyen tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, píldoras, una solución y suspensión oral acuosa o no acuosa y una solución parenteral que se rellena en un recipiente adecuado para que se pueda dividir en diversas dosificaciones menores. Además, la forma de administración se puede modificar para las diversas rutas de administración incluyendo un transplante subcutáneo que permite una liberación controlada de una droga.

[0150]

La preparación mencionada previamente se prepara de acuerdo con un método conocido en general en el arte mediante el uso de aditivos tales como un vehículo, un agente lubricante (es decir, un agente de recubrimiento), un agente aglutinante, un agente desintegrante, un agente estabilizante, un corrector del sabor y olor, un diluyente y semejantes.

Como un vehículo, los ejemplos del mismo incluyen almidones tales como almidón, almidón de papa, almidón de maíz, lactosa, celulosa cristalina y fosfato ácido de calcio.

Como un agente de recubrimiento, los ejemplos del mismo incluyen etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, talco, cera carnauba y parafina.

Como un agente aglutinante, los ejemplos del mismo incluyen polivinilpirrolidona, Macrogol y los compuestos que se describieron previamente como vehículos.

Como un agente desintegrante, los ejemplos del mismo incluyen los compuestos que se describieron precedentemente como vehículos y un almidón o una celulosa modificados químicamente tal como croscarmellosa de sodio, almidón carboximetilo de sodio y polivinilpirrolidona entrecruzada.

Como un agente estabilizante, los ejemplos del mismo incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico tales como metilparabeno, propilparabeno y semejantes; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico y semejantes; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol, cresol y semejantes; timerosal; ácido dehidroacético; y ácido sórbico.

Como un corrector del sabor y olor, los ejemplos del mismo incluyen un endulzante, un agente de sabor ácido, un saborizante y semejantes que son de uso común en el arte.

Además, como un solvente para las preparaciones líquidas, los ejemplos del mismo incluyen etanol, fenol, clorocresol, agua purificada y agua destilada.

Como un agente tensioactivo o un agente emulsionante, los ejemplos del mismo incluyen polisorbato 80, estearato de polioxilo 40 y lauromacrogol.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o como un agente terapéutico o profiláctico para un trastorno proliferativo, o cuando se usa contra una depresión o un trastorno de la función cognitiva, la cantidad de los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, varía según el síntoma, la edad, el peso corporal, el estado de salud relativo de un sujeto, la administración de otras drogas, el método de administración y semejantes. Por ejemplo, la cantidad que en general es eficaz para un paciente (es decir, un animal de sangre caliente, en particular un ser humano) comprende una cantidad del componente efectivo (es decir, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I)), preferentemente entre 0,001 y 1000 mg por 1 kg de peso corporal por día, más preferentemente entre 0,01 y 300 mg por 1 kg de peso corporal por día en el caso de un agente administrado por vía oral, y por ende la dosificación diaria se encuentra preferentemente en el rango de entre 1 y 800 mg para un paciente adulto de peso corporal normal. En el caso de un agente administrado por vía parenteral, comprende preferentemente entre 0,001 y 1000 mg por 1 kg de peso corporal por día y, más preferentemente, entre 0,01 y 300 mg por 1 kg de peso corporal por día. Se prefiere administrarlos una vez por día o en dosificaciones diarias divididas, dependiendo del síntoma de un sujeto a tratar.

[0000]

[Ejemplo]

[0151]

119

La presente invención se explicará a continuación con mayor detalle en vista de los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los ejemplos.

Análisis por NMR

El análisis por NMR se realizó usando un equipo JNM-EX270 (270 MHz, provisto por JEOL), JNM-GSX400 (400 MHz, provisto por JEOL) o 400 MR (400 MHz, provisto por Varian). Los datos de NMR se expresaron en ppm (partes por millón; δ), y se compararon con la señal de estabilización de deuterio obtenida de un solvente de muestra.

Espectro de masa

La medición se realizó usando un equipo JMS-DX303 o JMS-SX/SX102A (ambos provistos por JEOL).

Datos de cromatografía líquida de alta presión-espectro de masa (LC-MS)

La medición se realizó usando un equipo Micromass (ZMD, provisto por Micromass) equipado con un equipo de cromatografía líquida de alta presión con gradiente de 996-600E (provisto por Waters) o un equipo Micromass (ZQ, provisto por Micromass) equipado con un equipo de cromatografía líquida de alta presión con gradiente de 2525 (provisto por Waters).

Se consideró una de las siguientes condiciones que se describen en la siguiente Tabla 1 como condición para la cromatografía líquida de alta presión.

[Tabla 1]

Condición del análisis	Aparato	Columna usada	Temperatura de la columna	Fase móvil, gradiente	Velocidad de flujo (ml/min)	Longitud de onda de detección
A	ZMD	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0m, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total
B	ZMD	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
C	ZQ	Chromolith Flash RP-18e	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4,	2,0	210-400 nm PDA total

120

		(Merck KGaA) 4,6 mm, D.I. x 25 mm		H2O B) MeOH (A/B) :95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)		
D	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4,6 mm, D.I. x 25 mm	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4, H2O B) MeCN (A/B) :95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)	2,0	210-400 nm PDA total
F	ZQ	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0 mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total
H	ZQ	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0 mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :95/5 -> 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
I	ZQ	Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2,1 mm, D.I. x 50 mm	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4, H2O B) MeOH (A/B) :95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (1 min)	1,0	210-400 nm PDA total
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total
T	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (2 min) => 5/95 (1,5 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total
U	ZQ	WAKOsi I 3C18 AR, (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 4,6 mm, D.I. x 30 mm	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 90/10 (0,2 min) => 5/95 (3,1 min) => 5/95 (1,4 min)	2,0	210-400 nm PDA total

W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (1 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	210-400 nm PDA total
Y	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	2,0	210-400 nm PDA total

[0152]

Reacción en microondas

La reacción se condujo usando un vial reacción con tapa a presión junto con un equipo Explorer™ (provisto por CEM Microwave Technology) o un iniciador (provisto por Biotage). El máximo ajuste de salido incluye enfriamiento del recipiente de reacción por aire con el fin de evitar incrementos de temperatura causados por la irradiación con microondas.

[0153]

Los reactivos disponibles comercialmente se obtuvieron y usaron sin ninguna purificación adicional. La temperatura ambiente indica el rango de temperatura de entre 20 y 25°C aproximadamente. Todas las reacciones no acuosas se condujeron en un solvente anhidro bajo atmósfera de nitrógeno o argón. Para la concentración bajo presión reducida o la eliminación de un solvente por destilación, se usó un evaporador rotatorio.

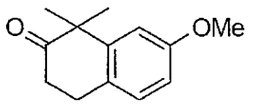
Para la preparación de los compuestos, cuando existe la posibilidad de una reacción secundaria indeseable, se protege un grupo funcional usando un grupo protector para producir una molécula blanco, y el grupo protector se eliminó después, si se deseara. La selección, adición y remoción de un grupo protector se condujeron de acuerdo con el método que se describe en la literatura, por ejemplo en [Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª edición, John Wiley & Sons 2007)].

[0000]

[Ejemplo 1]

Compuesto A2

7-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se suspendió 7-Metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1, 209 g, 1,18 mol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (40 g, 0,118 mol) y yoduro de metilo (162 g, 2,60 mol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente. Bajo agitación, a la mezcla se agregó solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio (400 g) a lo largo de 5 min. Se produjo un reflujo al incrementarse rápidamente la temperatura interna. Al dejar de incrementarse la temperatura interna, la agitación se continuó por 45 min. La solución de la reacción se diluyó con agua destilada (1 L) y se extrajo dos veces con CPME (1,5L). La capa orgánica combinada se lavó (agua destilada 1 L × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se recristalizó con MeOH (1 L) y agua destilada (500 ml) para obtener el compuesto del título como un cristal en forma de aguja incoloro (177 g, 73%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 1. 43 (6 H, s), 2. 65 (2 H, t, 12 Hz), 3. 02 (2 H, t, 12 Hz), 3. 79 (3 H, s), 6. 74 (1 H, m), 6. 87 (1 H, m), 7. 24 (1 H, m).

LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

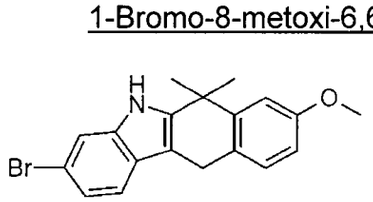
[0155]

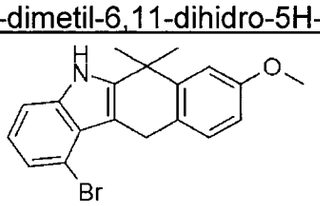
[Ejemplo 2]

Compuesto A3-1, Compuesto A3-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

1-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol





Se disolvió 7-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 66,2 g, 324 mmol) y sal de ácido clorhídrico de 3-bromofenilhidrazina (71,0 g, 318 mmol) en AcOH (350 ml) y se sometió a reflujo bajo agitación por 6 hr. La

123

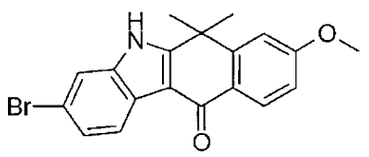
reacción el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida para obtener el producto crudo como una mezcla del compuesto del título A3-1 y A3-2.

[0156]

[Ejemplo 3]

Compuesto A4

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



El producto crudo obtenido a partir de lo anterior (por ejemplo, mezcla de A3-1 y A3-2) se disolvió en una mezcla de solventes de THF (450 ml) y agua destilada (50 ml), se agregó una vez DDQ (115 g, 509 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se diluyó con CPME 3L, y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (1 L) y dos veces con agua destilada (1 L) en orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró a 500 ml bajo presión reducida. El producto precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título como un cristal amarillo (48 g, 40%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 73 (6 H, s), 3. 90 (3 H, s), 7. 06-7. 09 (1 H, m), 7. 32-7. 38 (2 H, m), 7. 65-7. 66 (1 H, m), 8. 09-8,17 (2 H, m), 12. 32 (1 H, br. s).

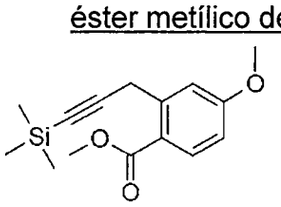
LCMS: m/z 370, 372 $[M+H]^+$

[0157]

[Ejemplo 4]

Compuesto AA1

éster metílico del ácido 4-Metoxi-2-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-benzoico



A la solución en THF (16 ml) de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-metoxi-benzoico (961 mg, 4,09 mmol), se agregó trifenilfosfina (107 mg, 0,1 eq.), carbonato de cesio (1,87 g, 1,4 eq.), yoduro de cobre (59 mg, 0,076 eq.) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (86 mg, 0,023 eq.), se desgasificó, se hizo pasar gas nitrógeno, se agregó trimetilsililacetileno (734 μl, 1,3 eq.), y luego se agitó durante la noche a 55°C. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa marrón, 606 mg, 54%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 93 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 33 (1 H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 78 (1 H, dd, J = 8. 8, 2. 6 Hz), 4. 09 (2 H, s), 3. 86 (3 H, s), 3. 84 (3 H, s), 0. 14(9 H, s).

LCMS: m/z 277 $[M+H]^+$

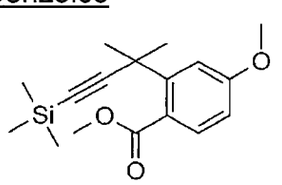
HPLC tiempo de retención: 3,30 min (condición de análisis U)

[0158]

[Ejemplo 5]

Compuesto AA2

<u>éster metílico del ácido 2-(1,1-Dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico</u>



A la solución en tolueno (4 ml) de éster metílico del ácido 4-metoxi-2-(3-trimetilsilanil-prop-2-inil)-benzoico (Compuesto AA1, 273 mg, 0,988 mmol), se agregó bis (trimetilsililo) amida de sodio (2,1 ml, 1,9 m solución, 4 eq.) y yodometano (308 μl, 5 eq.) a -78°C. Luego de dejar incrementar la temperatura de la reacción a la temperatura ambiente, la mezcla se agitó por 2 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por

extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa amarilla, 226 mg, 75%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 45 (1. 0 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 09 (1. 1 H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 75 (1 H, m), 3. 84 (3 H, s), 3. 82 (3 H, s), 1. 70 (6 H, s), 0. 14(9 H, s)

LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

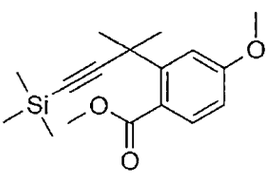
HPLC tiempo de retención: 3,38 min (condición de análisis U)

[0159]

[Ejemplo 6]

Compuesto AA3

éster metílico del ácido 2-(1,1-Dimetilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico



A la solución en THF (18 ml) éster metílico del ácido de 2-(1,1-dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA2, 912 mg, 3 mmol), se agregó fluoruro de tertabutilamonio (2,061 g, 2,6 eq.), y luego se agitó por 3 hr a temperatura ambiente. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa amarilla, 524 mg, 75%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 44 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 05 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 6. 76 (1 H, dd, J = 8. 4, 2. 3 Hz), 3. 84 (3 H, s), 3. 82 (3 H, s), 1. 73 (6 H, s)

LCMS: m/z 223 $[M+H]^+$

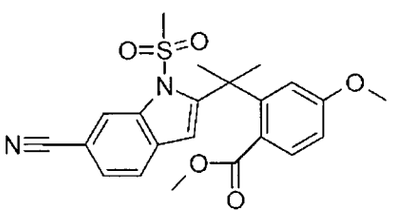
HPLC tiempo de retención: 2,55 min (condición de análisis U)

[0160]

[Ejemplo 7]

Compuesto AA4

éster metílico del ácido 2-[1-(6-Ciano-1-metansulfonil-1H-indol-2-il)-1-metiletil]-4-metoxi-benzoico



A la solución en DMF (2 ml) de éster metílico del ácido 2-(1,1-dimetilprop-2-inil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA3, 134 mg, 0,577 mmol) y N-(2-bromo-5-cianofenil)metansulfonamida (Compuesto AA5, 167 mg, 1,05 eq.), se agregó yoduro de cobre (9 mg, 0,08 eq.) y TEA (129 μl, 1,6 eq.), se desgasificó y se hizo pasar gas nitrógeno, se agregó diclolorobis (trifenilfosfin) paladio (20 mg, 0,05 eq.), y luego se desgasificó y se hizo pasar nuevamente gas nitrógeno. Luego de agitar por 2 hr a 90°C, la solución de la reacción se agregó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 152 mg, 62%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 19 (1 H, dd, J = 0. 6, 0. 6 Hz), 7. 84 (1 H, dd, J = 8. 0, 0. 6 Hz), 7. 67 (1 H, dd, J = 8. 0, 1. 3 Hz), 7. 13 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 99 (1 H, s), 6. 96 (1 H, br. s), 6. 85 (1 H, dd, J = 8. 4, 2. 5 Hz), 3. 78 (3 H, s), 3. 12 (3 H, s), 3. 09 (3 H, br. s), 1. 89 (6 H, s).

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

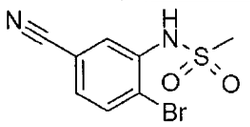
tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis U)

[0161]

[Ejemplo 8]

Compuesto AA5

N-(2-Bromo-5-cianofenil)metansulfonamida



A una mezcla de 3-amino-4-bromo-benzonitrilo (1,98 g, 10 mmol), TEA (5,06 g, 50 mmol), y cloruro de metileno (50 ml), se agregó cloruro de mesilo (2,71 ml, 35 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se agregaron con tetrahidrofurano (100 ml), agua (400 μl) y hidruro de sodio (540 mg, 15,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 16 hr. A la solución de la reacción, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) se agregó seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,48 g, 90%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 9. 82 (1 H, s), 7. 87 (1 H, d, J=4 Hz), 7. 75 (1 H, d, J=8 Hz), 7. 70 (1 H, dd, J=8 Hz, 4 Hz), 3. 14(3 H, s)

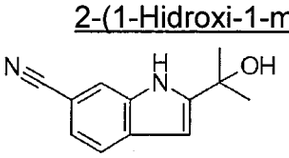
tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis U)

[0162]

[Ejemplo 9]

Compuesto AA6

2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1H-indol-6-carbonitrilo



A N-(2-bromo-5-cianofenil)metansulfonamida (Compuesto AA5, 230 mg, 1 mmol), 3-metil-2-butin-3-ol (0,15 ml, 1,5 mmol), X-Phos (72 mg, 15% mol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (13 mg, 5% mol) y carbonato de cesio (390 mg, 2 mmol), se agregó DMA (2 ml), y la mezcla se agitó a 100°C por 3 hr. Se agregó agua y solución 5 N de ácido clorhídrico a la solución de la reacción, la cual luego se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (130 mg, 75%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 76 (1 H, s), 7. 68 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, J=8 Hz), 7. 32 (1 H, dd, J=8 Hz, 4 Hz), 6. 37(1 H, m), 1. 93 (1 H, s), 1. 70 (6 H, s)

LCMS: m/z 201 $[M+H]^+$

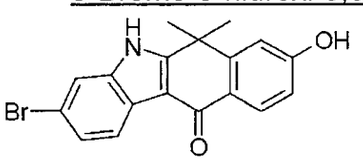
tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

[0163]

[Ejemplo 10]

Compuesto A5-1

3-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto A4.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 30 (1 H, s), 10. 21 (1 H, s), 8. 06-8. 11 (1 H, m), 8. 01-8. 05 (1 H, m), 7. 62-7. 66 (1 H, m), 7. 32-7. 37 (1 H, m), 7. 08-7. 12 (1 H, m), 6. 84-6. 90 (1 H, m), 1. 69 (6 H, s).

LCMS: m/z 356, 358 $[M+H]^+$

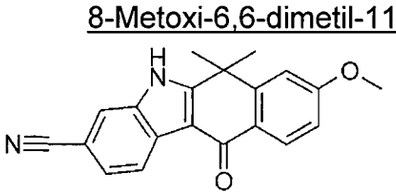
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

[0164]

[Ejemplo 11]

Compuesto A5-2

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



(Método 1) 3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona Se disolvió (Compuesto A4, 10,45 g, 28,2 mmol) y cianuro de cobre (I) (5,0 g,

50,2 mmol) en NMP (100 ml), seguido por agitación a 170°C por 17 hr. La mezcla de la reacción se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y agua destilada (200 ml). Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtrado con Celite y se lavó dos veces con acetato de etilo (300 ml × 2). La capa orgánica se lavó una vez con una solución acuosa de EDTA de disodio (200 ml) y dos veces con salmuera saturada (200 ml) en orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un producto, el cual se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título como un cristal incoloro (6,58 g, 73%).

(Método 2) A la solución de THF (5,6 ml) de éster metílico de ácido 2-[1-(6-ciano-1-metansulfonil-1H-indol-2-il)-1-metiletil]-4-metoxi-benzoico (Compuesto AA4, 138 mg, 0,324 mmol), se agregó fluoruro de tertabutilamonio (514 mg, 6 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (5,6 ml) a la mezcla, la cual luego se agitó por 4 hr, se agregó HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en acetato de etilo (10 ml) y se agregó con HCl 4 M y solución de acetato de etilo (10 ml) seguido por la agitación a temperatura ambiente por 30 min. Los residuos obtenidos luego de la concentración de la solución de la reacción bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (89,2 mg, 62%).

(Método 3) A nitrobenceno (5 ml) y cloruro de aluminio (400 mg, 3 mmol), se agregó cloruro de 4-metoxibenzoilo (400 mg, 2,3 mmol). Luego de agitar por 30 min a temperatura ambiente, se agregó 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-6-carbonitrilo (Compuesto AA6, 200 mg, 1 mmol) seguido por la agitación a temperatura ambiente por 3 hr. Se agregó agua a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante

130

cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (127 mg, 40%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 71 (6 H, s), 3. 89 (3 H, s), 7. 07-7. 09 (1 H, m), 7. 34 (1 H, s), 7. 58-7. 60 (1 H, m), 7. 99 (1 H, s), 8. 14-8. 16 (1 H, m), 8. 30-8. 32 (1 H, m), 12. 32 (1 H, br. s),

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

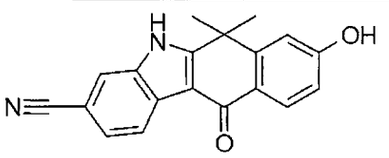
Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis U)

[0165]

[Ejemplo 12]

Compuesto A6

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A5-2, 6,58 g, 20,8 mmol) en sal clorhidrato de piridina (25,0 g), y se agitó a 170°C por 13 hr. La mezcla de la reacción se particionó en acetato de etilo (400 ml) y agua destilada (400 ml), y la capa acuosa se extrajo una vez adicional con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua destilada (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml) en orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un producto, el cual se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título como un cristal incoloro (5,91 g, 93%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 73 (6 H, s), 6. 87-6. 90 (1 H, m), 7. 11 (1 H, s), 7. 57-7. 59 (1 H, m), 7. 97 (1 H, s), 8. 04-8. 06 (1H, m), 8. 29-8. 31 (1 H, m), 10. 27 (1 H, s), 12. 66 (1 H, br. s),

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

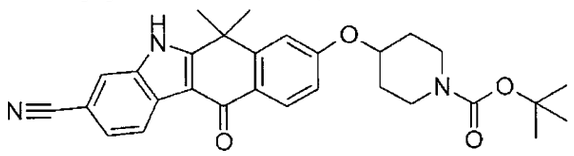
[0166]

[Ejemplo 13]

Compuesto A7-1

131

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 30 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml), se agregó éster tert-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (40 mg, 2 eq.), trifenilfosfina (52 mg, 2 eq.), y azodiacarboxilato de diisopropilo (43 μL, 2 eq.) en orden, y se agitó a temperatura ambiente por 4 hr. La solución de la reacción se vertió en agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (37 mg, 76%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 44 (1 H, s), 8. 77 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 62 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 81 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 34 (1 H, s), 7. 26 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 4. 85-4. 93 (1 H, m), 3. 96-4. 04 (2 H, m), 3. 60-3. 70 (2 H, m), 2. 19-2. 32 (2H, m), 1. 89-2. 15 (8 H, m), 1. 74 (9 H, s)

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

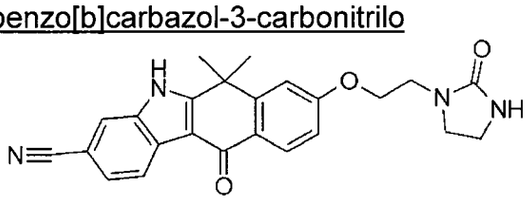
Tiempo de retención de HPLC: 4,09 min (condición de análisis W)

[0167]

[Ejemplo 14]

Compuesto A7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etoxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 1-(2-hidroxi-etil)-imidazolidin-2-ona.

132

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

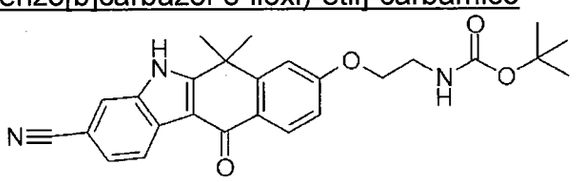
Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[0168]

[Ejemplo 15]

Compuesto A7-3

éster tert-butílico del ácido [2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-carbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster tert-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

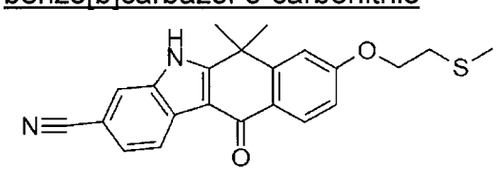
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis W)

[0169]

[Ejemplo 16]

Compuesto A7-4

6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-metiltioetanol.

LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 4,23 min (condición de análisis W)

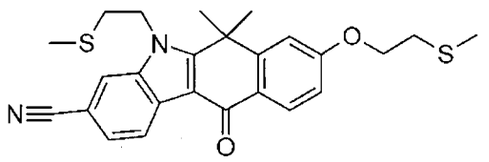
[0170]

[Ejemplo 17]

Compuesto A7-5

133

6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etoxi)-5-(2-metilsulfanil-etil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A7-4.

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

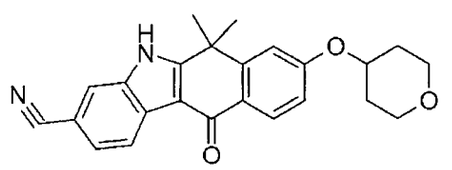
Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min (condición de análisis W)

[0171]

[Ejemplo 18]

Compuesto A7-6

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y tetrahidropiran-4-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72 (1 H, br.s), 8. 32 (1 H, d, 8. 5 H z), 8. 15 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 38 (1 H, s), 7. 15 (1 H, d, 8. 5 Hz), 4. 86-4. 81 (1 H, m), 3. 93-3. 88 (2 H, m), 3. 58-3. 52 (2 H, m), 2. 06-2. 00 (2 H, m), 1. 85 (6 H, s), 1. 69-1. 60 (2 H, m)

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis W)

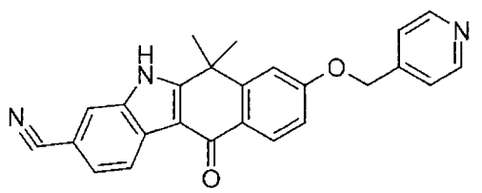
[0172]

[Ejemplo 19]

Compuesto A7-7

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

134



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y piridin-4-il-metanol.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

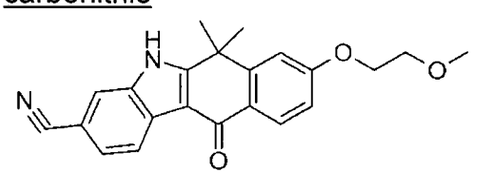
Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis W)

[0173]

[Ejemplo 20]

Compuesto A7-8

8-(2-Metoxietoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-metoxietanol.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 11. 69 (1 H, br. s), 8. 27 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 10 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 95 (1 H, s), 7. 55 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 32 (1 H, d, 2. 4 Hz), 7. 05 (1 H, d, 8. 5 Hz), 4. 22 (2 H, t, 4. 3 Hz), 3. 67 (2 H, t, 4. 3 Hz), 1. 72 (6 H, s)

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis W)

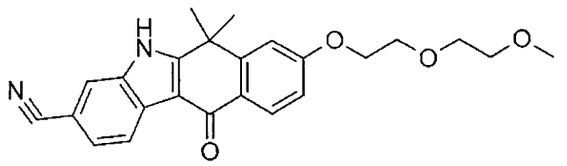
[0174]

[Ejemplo 21]

Compuesto A7-9

8-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

135



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-(2-metoxietoxi)etanol.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

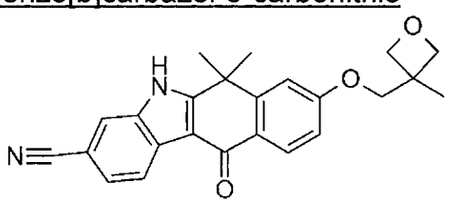
Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis W)

[0175]

[Ejemplo 22]

Compuesto A7-10

6,6-Dimetil-8-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 3-clorometil-3-metiloxetano.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

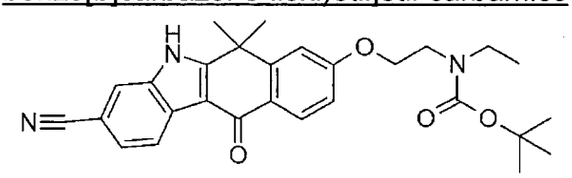
Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

[0176]

[Ejemplo 23]

Compuesto A7-11-1

éster tert-butílico del ácido [2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)etil]etil-carbámico



136

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster tert-butílico del ácido etil-(2-hidroxi-etil)-carbámico.

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

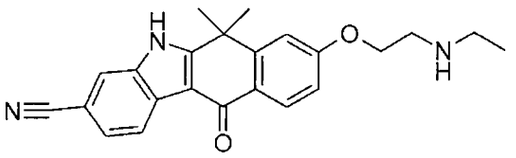
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis U)

[0177]

[Ejemplo 24]

Compuesto A7-11-2

8-(2-Etilaminoetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-11-1.

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

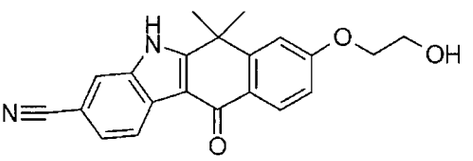
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis U)

[0178]

[Ejemplo 25]

Compuesto A7-12

8-(2-Hidroxietoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromo-etanol.

LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis U)

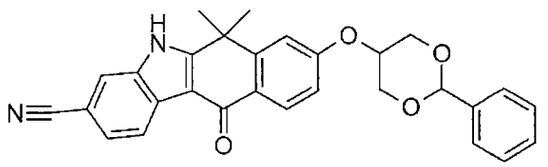
[0179]

137

[Ejemplo 26]

Compuesto A7-13-1

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-fenil-[1,3]dioxan-5-ol.

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

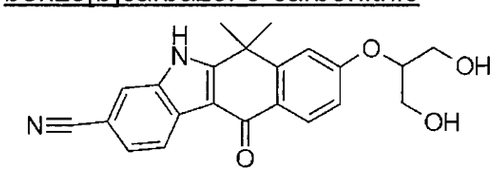
Tiempo de retención de HPLC: 4,10 min (condición de análisis W)

[0180]

[Ejemplo 27]

Compuesto A7-13-2

8-(2-Hidroxi-1-hidroximetiletoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se agregó tricloruro férrico anhidro (56 mg, 5 eq.) a la suspensión en diclorometano (2 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-13-1, 13 mg, 0,028 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (7 mg, 46%).

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

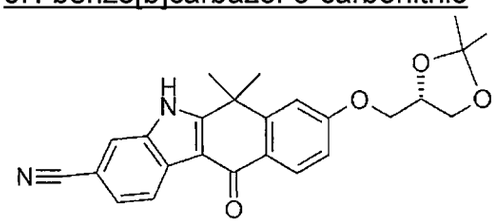
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis W)

[0181]

[Ejemplo 28]

Compuesto A7-14-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

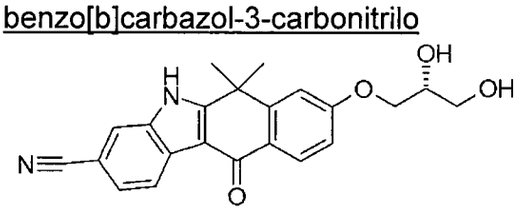
Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis Y)

[0182]

[Ejemplo 29]

Compuesto A7-14-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución de THF y agua (4 : 1, 1 ml) de 8-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A14-1, 30 mg, 0,07 mmol), se agregó ácido sulfónico de alcanfor (36 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar a temperatura ambiente por 38 hr, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 28 mg, 72%).

139

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) σppm□ 12. 7 (s, 1 H), 8. 31 (d, 1 H, J=8. 01 Hz), 8. 15 (d, 1H, J=8. 77 Hz), 8. 00 (s, 1 H), 7. 60 (d, 1 H, J=8. 01 Hz), 7. 12 (s, 1 H), 7. 09 (d, 1 H, J=8. 77 Hz), 4. 46 (m, 1 H), 4. 15 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 1. 76 (s, 6 H), 1. 38 (s, 3 H), 1. 32 (s, 3 H)

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

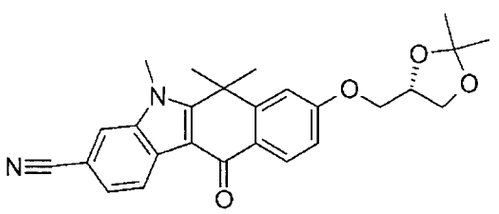
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

[0183]

[Ejemplo 30]

Compuesto A7-14-3

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



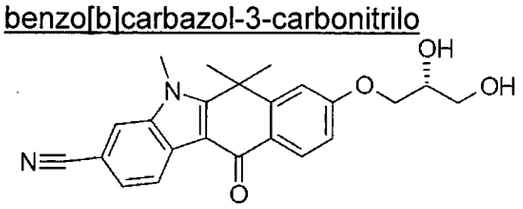
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, el compuesto del título se preparó como un producto crudo a partir del Compuesto A7-14-1.

[0184]

[Ejemplo 31]

Compuesto A7-14-4

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-14-3 (303 mg, 98%).

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis D)

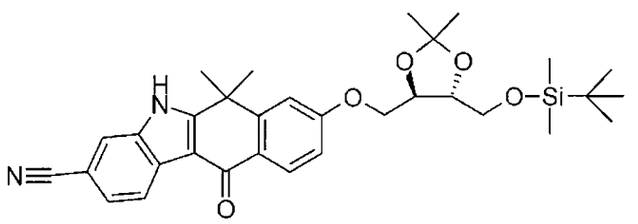
140

[0185]

[Ejemplo 32]

Compuesto A7-15-1

8-[(4R,5S)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

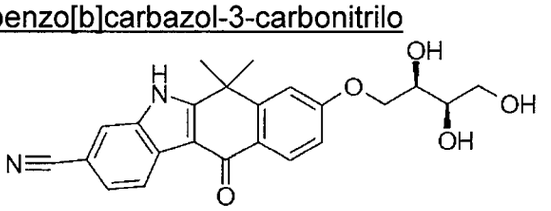
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

[0186]

[Ejemplo 33]

Compuesto A7-15-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-15-1.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis U)

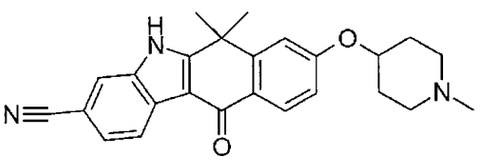
[0187]

[Ejemplo 34]

Compuesto A7-16

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

141



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 1-metilpiperidin-4-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 14 (1 H, d, J = 9. 8 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 34 (1 H, s), 7. 11 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 4. 62 (1 H, m), 2. 64 (2 H, m), 2. 23 (2 H, m), 2. 21(s, 3 H), 1. 99 (2 H, m), 1. 77(s, 6 H), 1. 73 (2 H, m).

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

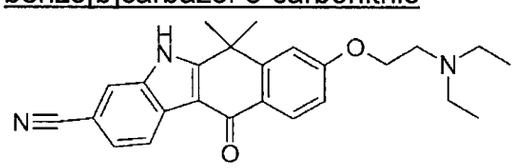
Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[0188]

[Ejemplo 35]

Compuesto A7-17

8-(2-Dietilamino-etoxi) -6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 25 mg, 0,083 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1 ml), se agregó 2-cloroetildietilamina (16 mg, 1,1 eq.) y carbonato de cesio (54 mg, 2 eq.) en orden y se agitó a 100°C por 4 hr. La solución de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía amino de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (11 mg, 32%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 32 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 15 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 35 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7.

142

09 (1 H, dd, J = 8. 7, 1. 8 Hz), 4. 19 (2 H, t, J = 5. 9 Hz), 2. 83 (2 H, t, J = 5. 9 Hz), 2. 58 (4 H, q, J = 7. 0 Hz), 1. 78 (6 H, s), 1. 00 (6 H, t, J = 7. 0 Hz)

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

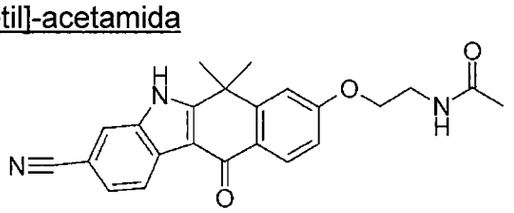
Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis W)

[0189]

[Ejemplo 36]

Compuesto A7-18

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-acetamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-cloroetilacetamida.

LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

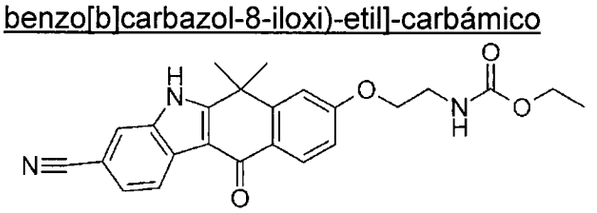
Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis W)

[0190]

[Ejemplo 37]

Compuesto A7-19

éster etílico del ácido [2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-carbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-cloroetilcarbamato de etilo.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis W)

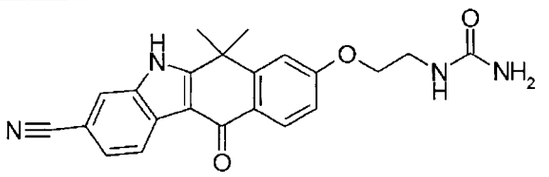
[0191]

143

[Ejemplo 38]

Compuesto A7-20

[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-urea



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-cloroetilurea.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

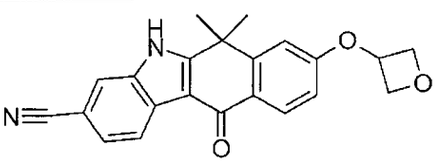
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[0192]

[Ejemplo 39]

Compuesto A7-21

6,6-Dimetil-8-(oxetan-3-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster oxetan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

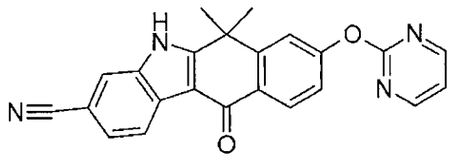
[0193]

[Ejemplo 40]

Compuesto A7-22

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(pirimidin-2-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

144



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromopirimidina.

LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

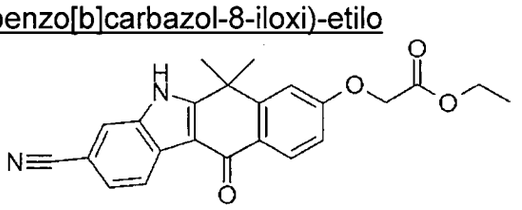
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

[0194]

[Ejemplo 41]

Compuesto A7-23

éster de acetato de (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster etílico del ácido 3-cloro-propiónico.

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

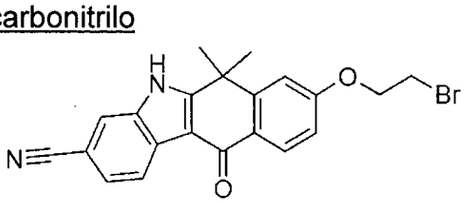
Tiempo de retención de HPLC: 3,37 min (condición de análisis U)

[0195]

[Ejemplo 42]

Compuesto A7-24

8-(2-Bromo-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



145

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromoetanol.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, br.s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 17 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 40 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 12 (1 H, dd, J = 8. 6, 2. 2 Hz), 4. 50 (2 H, t, J = 5. 3 Hz), 3. 88 (2 H, t, J = 5. 3 Hz), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

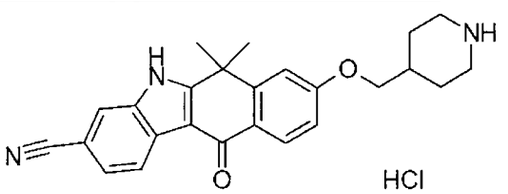
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis S)

[0196]

[Ejemplo 43]

Compuesto A7-25

sal clorhidrato de 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 3-ciano-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A6, 85 mg, 0,28 mmol) y trifenilfosfina (150 mg, 2 eq.) se agregó THF (2 ml), y luego se agregó por goteo éster tert-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (120 mg, 2 eq.) y solución 2,19 N en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,26 ml, 2 eq.). El producto resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Los residuos obtenidos luego de concentrar la solución de la reacción bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para obtener éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico (polvo blanco, 120 mg).

Al compuesto resultante, se agregó ácido clorhídrico 4 N y solución de dioxano bajo enfriamiento. Luego de agitar a temperatura ambiente por 2 hr, el solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. Luego, los residuos se lavaron

146

con éter dietílico y luego se sometió a tratamiento azeotrópico con tolueno, seguido por el secado bajo vacío y filtrado para obtener el compuesto del título (79 mg).

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

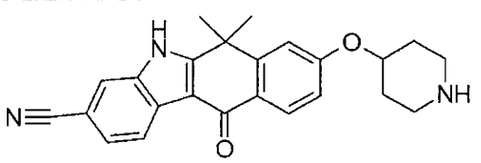
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis C)

[0197]

[Ejemplo 44]

Compuesto A8-1

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se agregó THF (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) a éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A7-1, 35 mg, 0,072 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el Compuesto A7-1 desapareció. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se desalinizó usando intercambiador de aniones PL StratoSpheres (marca registrada) PL-HCO3 MP para obtener el compuesto del título (37 mg, 76%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 38 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 24 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 85 (1 H, s), 7. 53 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 27 (1 H, s), 7. 09 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 4. 67-4. 76 (1 H, m), 3. 07-3. 20 (2 H, m), 2. 77-2. 87 (2 H, m), 2. 03-2. 15 (2 H, m), 1. 80 (6 H, s), 1. 69-1. 77 (2 H, m)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis W)

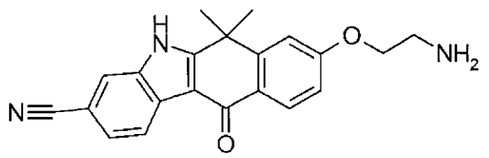
[0198]

[Ejemplo 45]

Compuesto A8-2

8-(2-Amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

147



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-3.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

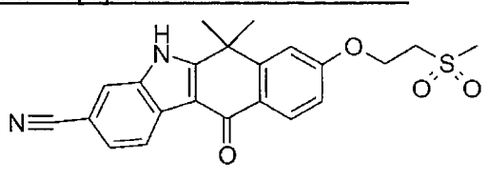
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis W)

[0199]

[Ejemplo 46]

Compuesto A8-3

8-(2-Metansulfonil-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-5.

LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$

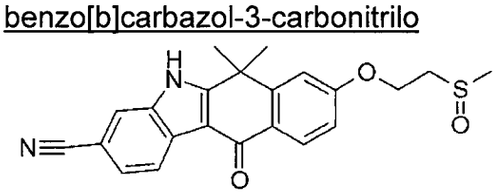
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis W)

[0200]

[Ejemplo 47]

Compuesto A8-4

8-(2-Metansulfinil-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A8-3.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis W)

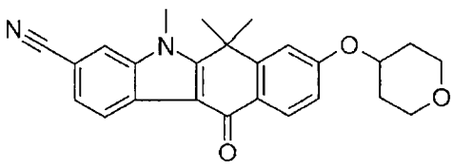
[0201]

148

[Ejemplo 48]

Compuesto A8-5

5,6,6-Trimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-6.

LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

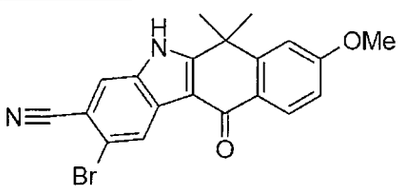
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

[0202]

[Ejemplo 49]

Compuesto A8-6-1

2-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A5-2, 50 mg, 0,158 mmol) en CH_3CN (1 ml), se agregó NBS (56 mg, 2 eq.), y se agitó a 80°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se agregaron con MeOH y el sólido que permanecieron luego de la disolución se filtró para obtener el compuesto buscado (polvo amarillo, 20 mg, 38%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 92 (1 H, s), 8. 50 (1 H, s), 8. 16 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 14 (1 H, s), 7. 36 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 11 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 3. 92 (3H, s), 1. 78 (6 H, s).

149

LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

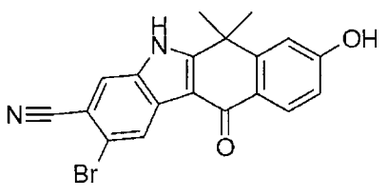
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

[0203]

[Ejemplo 50]

Compuesto A8-6-2

2-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-6-1.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 46 (1 H, s), 8. 10 (1 H, s), 8. 05 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 13 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 89 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 1 Hz), 1. 71 (6 H, s).

LCMS: m/z 381,383 $[M+H]^+$

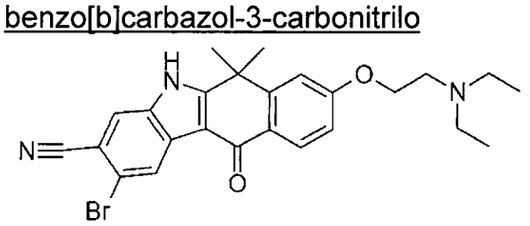
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[0204]

[Ejemplo 51]

Compuesto A8-6-3

2-Bromo-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-6-2.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 53 (1 H, d, J = 0. 5 Hz), 8. 20 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 88 (1 H, d, J = 0. 5 Hz), 7. 28 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 05 (1 H, dd, J =

150

8. 9, 2. 5 Hz), 4. 24 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 96 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 70 (4 H, q, J = 7. 1 Hz), 1,79 (6 H, s), 1. 12 (6 H, t, J = 7. 2 Hz).

LCMS: m/z 480, 482 $[M+H]^+$

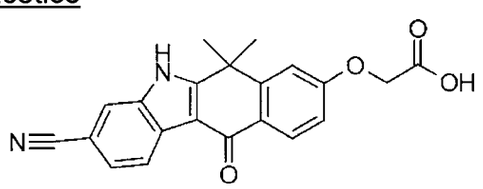
Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis S)

[0205]

[Ejemplo 52]

Compuesto A8-7

ácido (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético



Se disolvió éster etílico de acetato de (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etilo (Compuesto A7-23, 180 mg, 0,464 mmol) y hidróxido de potasio (130 mg, 2,32 mmol) en THF (10 ml) y agua (1,8 ml), y se agitó a 70°C por 2 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa acuosa (□□□□□□) se ajustó para acidificar usando ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se filtró y se lavó varias veces con agua para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 130 mg, 78%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) σppm 13. 09(s, 1 H), 8. 31(d, 1 H, J=8. 1 Hz), 8. 11(d, 1 H, J=8. 4 Hz), 8. 01(s, 1 H), 7. 58(d, 1 H, J=7. 8 Hz), 7,25(d, 1 H, J=2. 1 Hz), 6. 97(d, 1 H, J=8. 4 Hz), 4. 51(s, 2 H), 1. 73(s, 6 H)

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,97 min (condición de análisis U)

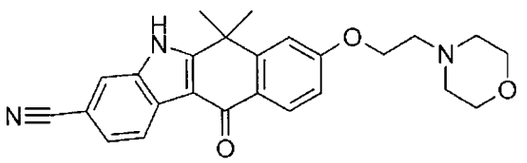
[0206]

[Ejemplo 53]

Compuesto A8-8

6,6-Dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

151



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y morfolina.

RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) σ ppm□ 8. 4(d, 1 H, J=8. 2 Hz), 8. 3(d, 1 H, J=8. 7 Hz), 7,8(s, 1 H), 7. 5(dd, 1 H, J=1. 1 Hz, J=8. 2 Hz), 7. 2(d, 1 H, J=2. 3 Hz), 7. 0(dd, 1 H, J=2. 2 Hz, J=8. 7 Hz), 4. 2(t, 2 H, J=5. 3 Hz), 3. 7(t, 4 H, J=4. 5 Hz), 2. 9(t, 2 H, J=5. 3 Hz), 2. 6(t, 4 H, J=4. 5 Hz), 1. 8(s, 6 H)

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

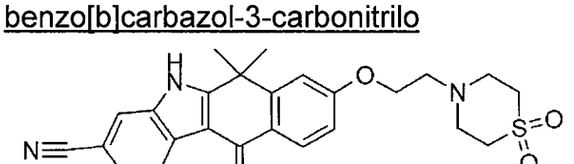
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[0207]

[Ejemplo 54]

Compuesto A8-9

8-[2-(1,1-Dioxotiomorfolino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 1,1-óxido de tiomorfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 15 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 36 (1 H, d, 1. 8 Hz), 7. 10 (1 H, dd, 1. 8, 8. 5), 4. 25 (2 H, t, 5. 5 Hz), 3. 06-3. 33 (8 H, m), 2. 97 (2 H, t, 5. 5), 1. 77 (6 H, s)

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis W)

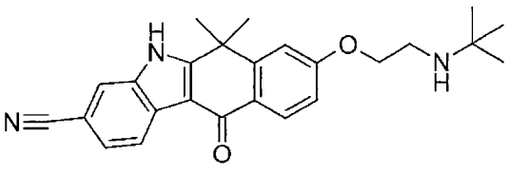
[0208]

[Ejemplo 55]

152

Compuesto A8-10

8-(2-Tert-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y tert-butilamina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ□ 12. 71 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 15 (1 H, d, 9. 1 Hz), 8. 07 (1 d, 1. 8 Hz), 7. 60 (1 H, dd, 1. 8, 7. 9 Hz), 7. 35 (1 H, d, 2. 4 Hz), 7. 09 (1 H, dd, 2. 4, 9. 1 Hz), 4. 16 (2 H, t, 6. 1 Hz), 2. 91 (2 H, t, 6. 1 Hz), 1. 77 (6 H, s), 1. 08 (9 H, s)

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

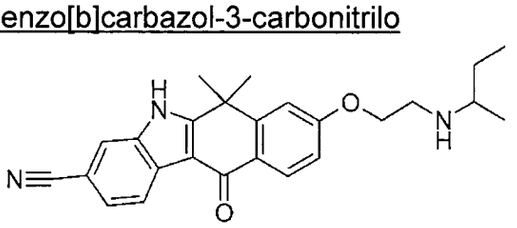
Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis W)

[0209]

[Ejemplo 56]

Compuesto A8-11

8-(2-Sec-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y sec-butilamina.

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

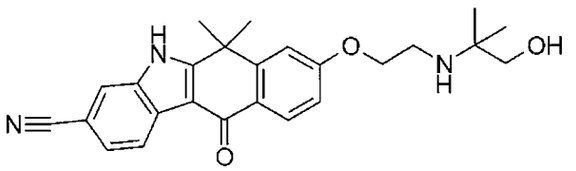
[0210]

[Ejemplo 57]

Compuesto A8-12

153

8-[2-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 2-amino-2-metil-propan-1-ol.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) σppm□ 12. 65(brs, 1 H), 8. 31 (d, 1 H, J=8. 0 Hz), 8. 15(d, 1H, J=8. 8 Hz), 7. 99(s, 1 H), 7. 59(d, 1 H, J=8. 0 Hz), 7. 34(d, 1 H, J=2. 3 Hz), 7. 08(dd, 1H, J=2. 2 Hz, J=8. 8 Hz), 4. 58(brs, 1 H), 4. 16(t, 2 H, J=5. 7 Hz), 3. 20(s, 2 H), 2. 88(t, 2H, J=5. 7 Hz), 1. 76(s, 6 H), 0. 97(s, 6 H)

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

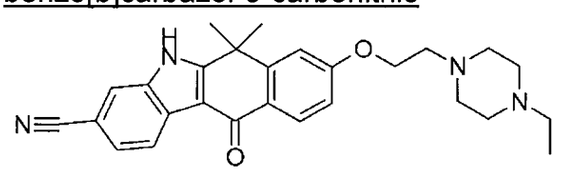
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

[0211]

[Ejemplo 58]

Compuesto A8-13

8-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 1-etil-piperazina.

LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis U)

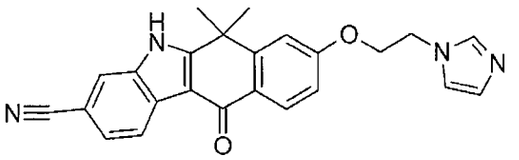
[0212]

[Ejemplo 59]

Compuesto A8-14

154

8-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-imidazol-1-il-etanol.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) σ ppm□ 12. 71(s, 1 H), 8. 31 (d, 1 H, J=8. 3 Hz), 8. 14(d, 1 H, J=8. 8 Hz), 7. 99(s, 1 H), 7. 73(s, 1 H), 7. 60(d, 1 H, J=8. 3 Hz), 7. 34(s, 1 H), 7. 29(s, 1 H), 7. 09(d, 1 H, J=8. 8 Hz), 6. 91(s, 1 H), 4. 20(s, 4 H), 1. 76(s, 6 H)

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

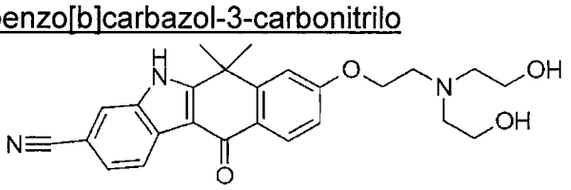
Tiempo de retención de HPLC: 1,77 min (condición de análisis U)

[0213]

[Ejemplo 60]

Compuesto A8-15

8-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

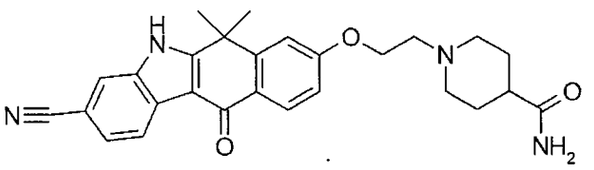
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[0214]

[Ejemplo 61]

Compuesto A8-16

1-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-piperidin-4-ácido carboxílico amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A7-24 y amida de ácido piperidin-4-carboxílico.

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

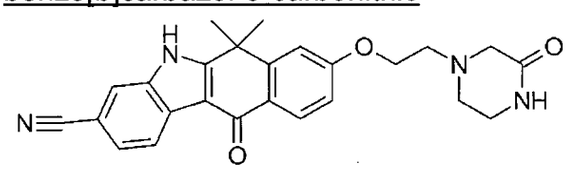
Tiempo de retención de HPLC: 1,28 min (condición de análisis S)

[0215]

[Ejemplo 62]

Compuesto A8-17

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A una solución en DMF (5 ml) de 8-(2-bromo-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-24, 30 mg, 0,07 mmol), se agregó piperazin-2-ona (44,9 mg, 0,35 mmol) y N,N-diisopropiletilamina(0,061 ml, 0,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 80°C por 18 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 24 mg, 80%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) σppm□ 12. 71(s, 1 H), 8. 32(d, 1 H, J=8. 4 Hz), 8. 15(d, 1 H, J=8. 8 Hz), 8. 00(s, 1 H), 7. 75(s, 1 H), 7. 60(d, 1 H, J=8. 4 Hz), 7. 37(d, 1 H, J=2. 3 Hz), 7. 09(dd, 1 H, J=2. 3 Hz, J=8. 8 Hz), 4. 27(t, 2H, J=5. 7 Hz), 3. 19(m, 2 H), 3. 08(s, 2 H), 2. 83(t, 2 H, J=5. 7 Hz), 2. 70(t, 2 H, J=5. 7 Hz), 1. 8(s, 6 H)

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

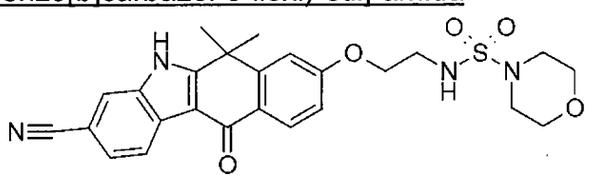
Tiempo de retención de HPLC: 1,29 min (condición de análisis S)

[0216]

[Ejemplo 63]

Compuesto A8-18

Morfolina-4-ácido sulfónico[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-amida



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C1-2.

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

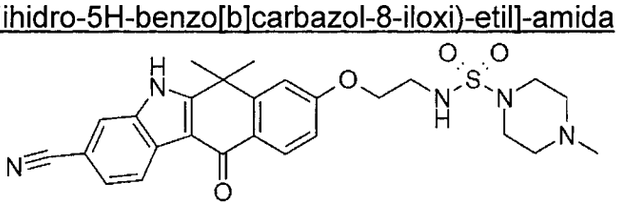
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

[0217]

[Ejemplo 64]

Compuesto A8-19

4-Metil-piperazin-1-ácido sulfónico[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-amida



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C1-4.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ□ 1. 77 (6 H, s), 2. 16 (3 H, s), 2. 34 (4 H, m), 3. 08 (4 H, m), 3. 35 (2 H, m), 4. 19 (2 H, t, 5. 34 Hz), 7. 09 (1 H, dd, 8. 77 Hz, 2. 99 Hz), 7. 37 (1 H, bs, 1. 91 Hz), 7. 59 (2 H, m), 8. 01 (1 H, s), 8. 16 (1 H, d, 8. 40 Hz), 8. 32 (1 H, d, 8. 01 Hz), 12. 7 (1 H, s).

LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

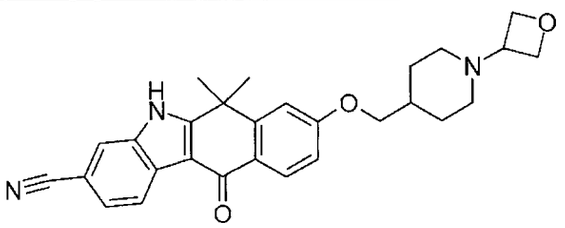
[0218]

154

[Ejemplo 65]

Compuesto A8-20

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió sal clorhidrato de 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A7-25, 30 mg, 0,075 mmol) y oxetan-3-ona (38 mg, 7 eq.) en ácido acético (0,2 ml), THF (1 ml) y metanol (1 ml), se agregó cianoborohidruro de sodio (33 mg, 7 eq.) a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La solución de la reacción se agregó con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo vacío y los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa (cloroformo: amoníaco 2 N metanol = 9: 1) para obtener el compuesto buscado (15 mg).

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

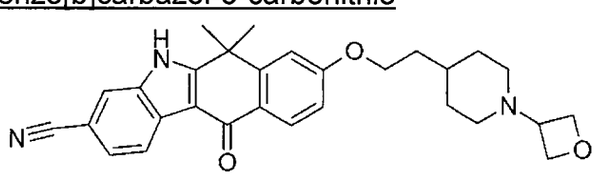
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis C)

[0219]

[Ejemplo 66]

Compuesto A8-21

6,6-Dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-etoxi]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-25, y Compuesto A8-20, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y éster tert-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (15 mg).

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

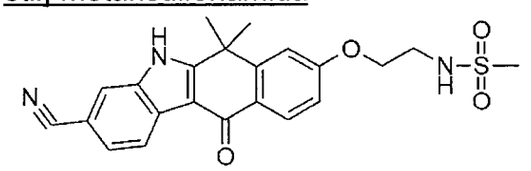
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis C)

[0220]

[Ejemplo 67]

Compuesto A9-1

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-metansulfonamida



Se suspendió sal trifluoroacetato de 8-(2-amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A8-2, 19 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se agregó diisopropiletilamina (0,0157 ml, 2 eq.) y cloruro de metansulfonilo (0,0034 ml, 1 eq.), y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con diclorometano. Luego de lavar con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se separaron mediante TLC preparativa en gel de sílice (acetato de etilo 100%) para obtener el compuesto buscado (5,5 mg, 29%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 47 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 8,16 (1 H, s), 7. 76 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7,53-7. 46 (2 H, m), 7. 26 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 4. 39-4. 33 (2 H, m), 3. 58-3. 51 (2 H, m), 3. 12 (3 H, s), 1. 93 (6 H, s)

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

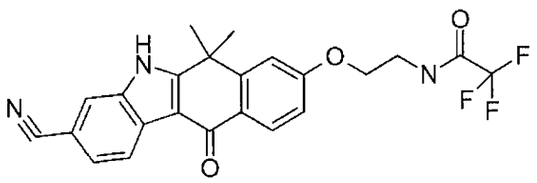
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis W)

[0221]

[Ejemplo 68]

Compuesto A9-2

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto A9-1.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

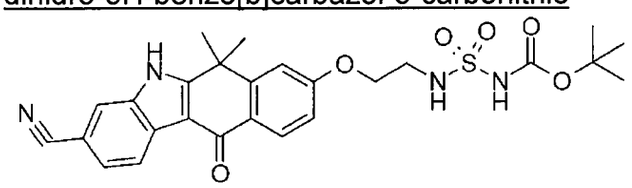
Tiempo de retención de HPLC: 3,45 min (condición de análisis W)

[0222]

[Ejemplo 69]

Compuesto A9-3-1

8-{2-(Tert-butiloxicarbonilaminosulfonil)amino-etoxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió sal trifluoroacetato de 8-(2-amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A8-2, 20 mg, 0,044 mmol) en piridina (0,5 ml), se agregó N-(tert-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilo sulfonil]azanida (13,5 mg, 1 eq.), y luego se agitó a temperatura ambiente por 14 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se separaron mediante TLC preparativa en gel de sílice(acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,1 mg, 68%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 74 (1 H, s), 10. 94 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 16 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 84(1 H, br. s), 7. 62 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 36 (1 H, s), 7. 10 (1 H, d, J = 7. 9 Hz). 4. 24-4. 18 (2 H, m) , 1. 78 (6 H, s), 1,32 (9 H, s)

LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,48 min (condición de análisis W)

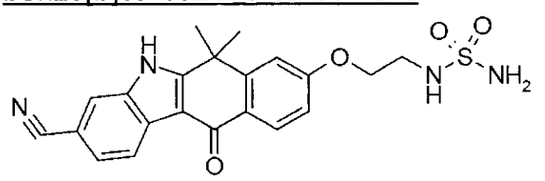
160

[0223]

[Ejemplo 70]

Compuesto A9-3-2

8-{2-(Metilaminosulfonil)amino-etoxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-3-1.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

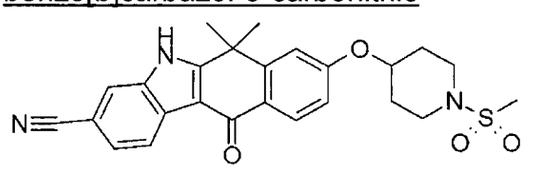
Tiempo de retención de HPLC: 2,95 min (condición de análisis W)

[0224]

[Ejemplo 71]

Compuesto A9-4

8-(1-Metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y cloruro de metansulfonilo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 14 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 38 (1 H, s), 7. 13 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 4. 81 (1 H, s), 3. 39-3. 38 (2 H, m), 3. 19-3. 13 (2 H, m), 2. 93 (3 H, s), 2. 11-2. 04 (2 H, m), 1. 83-1. 75 (8 H, m).

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis U)

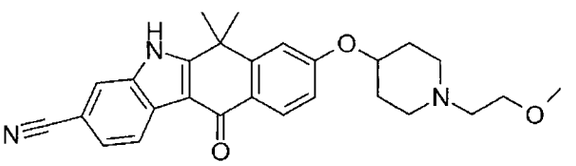
[0225]

[Ejemplo 72]

161

Compuesto A9-5

8-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y 1-bromo-2-metoxi-etano.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 48-8. 53 (1 H, m), 8. 32-8. 38 (1 H, m), 7. 74-7. 77 (1 H, m), 7. 50-7. 55 (1 H, m), 7. 07-7. 10 (1 H, m), 6. 95-7. 00 (1 H, m), 4. 43-4. 51 (1 H, m), 3. 53 (2 H, t, J = 5. 6 Hz), 3. 36 (3 H, s), 2. 77-2. 87 (2 H, m), 2. 62 (2 H, t, J = 5. 6 Hz), 2. 35-2. 47 (2 H, m), 2. 02-2. 12 (2 H, m), 1. 78-1. 95 (2 H, m), 1. 82 (6 H, s).

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

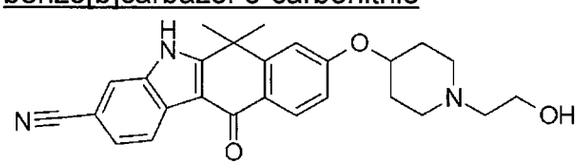
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis U)

[0226]

[Ejemplo 73]

Compuesto A9-6-2

8-[1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano, seguido por tratamiento con fluoruro de tertabutilamonio.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

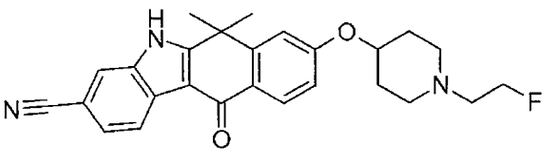
[0227]

162

[Ejemplo 74]

Compuesto A9-7

8-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y éster 2-fluoroetílico del ácido metansulfónico.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ□ 1. 67 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 2. 01 (2 H, m), 2. 37 (2 H, t, 11. 0 Hz), 2. 61 (1 H, t, 4. 20 Hz), 2. 70 (1 H, t, 4. 58), 2. 78 (2 H, m), 4. 46 (1 H, t, 4. 58 Hz), 4. 62 (2 H, t, 5. 34 Hz), 7. 10 (1 H, dd, 9. 16 Hz, 2. 29 Hz), 7. 34 (1 H, bs, 1. 53 Hz), 7. 60 (1 H, dd, 8. 40 Hz, 1. 53 Hz), 7. 99 (1 H, s), 8. 13 (1 H, d, 8. 39 Hz), 8. 30 (1H, d, 8. 39 Hz), 12. 7 (1 H, s).

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

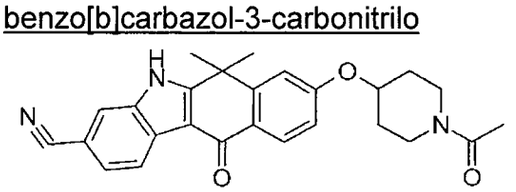
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[0228]

[Ejemplo 75]

Compuesto A9-8

8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-1 y cloruro de acetilo.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,91 min (condición de análisis S)

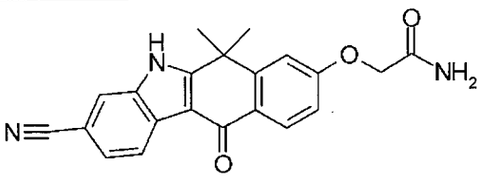
[0229]

[Ejemplo 76]

163

Compuesto A9-9

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A6 y 2-bromo-acetamida.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

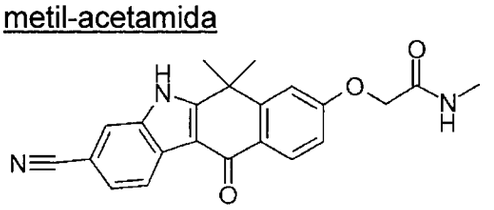
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis U)

[0230]

[Ejemplo 77]

Compuesto A9-10

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-metil-acetamida



Se disolvió ácido (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,0838 mmol), sal clorhidrato de metilamina (28,1 mg, 0,417 mmol), EDC (32 mg, 0,167 mmol) y HOBT (0,023 mg, 0,167 mmol) en DMF (1 ml), y se agregó con diisopropiletilamina (0,145 ml, 0,833 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar a temperatura ambiente por 18 hr, se agregó agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Luego de lavar con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en diclorometano, se agregó éter dietílico, y se obtuvo el compuesto del título precipitado (sólido blanco, 19,7 mg, 63%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) σ ppm 12. 73(s, 1 H), 8. 33(d, 1 H, J=8. 1 Hz), 8. 17(d, 1 H, J=8. 7 Hz), 8. 13(s, 1 H), 8. 00(s, 1 H), 7. 62(d, 1H, J=8. 1 Hz), 7. 39(d, 1 H, J=2. 4 Hz), 7. 11(dd, 1 H, J=8. 7 Hz, 2. 4 Hz), 4. 64(s, 2 H), 3. 17(d, 1 H, J=5. 4 Hz), 2. 69(d, 1 H, J=4. 5 Hz), 1. 76(s, 6 H)

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

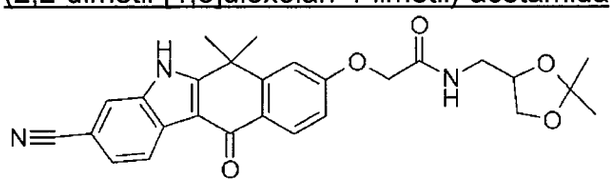
Tiempo de retención de HPLC: 2,43 min (condición de análisis U)

[0231]

[Ejemplo 78]

Compuesto A9-11

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-acetamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-7 y C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina.

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

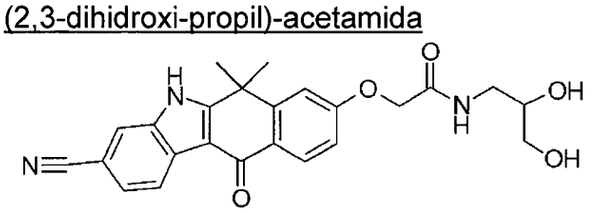
Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis U)

[0232]

[Ejemplo 79]

Compuesto A9-12

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-11.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis U)

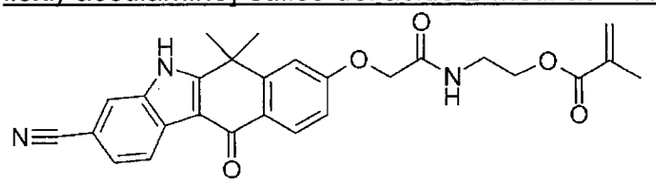
165

[0233]

[Ejemplo 80]

Compuesto A9-13

éster 2-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetilamino]-etílico del ácido 2-Metil-acrílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A8-7 y éster 2-amino-etílico del ácido 2-metil-acrílico.

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

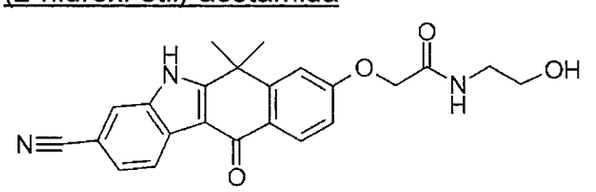
Tiempo de retención de HPLC: 3,30 min (condición de análisis U)

[0234]

[Ejemplo 81]

Compuesto A9-14

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



Se disolvió éster 2-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetilamino]-etílico del ácido 2-metil-acrílico (Compuesto A9-13, 40 mg, 0,085 mmol) en una mezcla de solventes de metanol (2 ml) y agua (2 ml), se agregó hidróxido de potasio (48 mg, 0,85 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente por 18 hr. Luego de neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante amino gel de sílice para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 8,9 mg, 26%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) σ ppm 12. 75(s, 1 H), 8. 32(d, 1 H, J=8. 1 Hz), 8. 17-8. 13(m, 2 Hz), 7. 99(s, 1 H), 7. 60(d, 1 H, J=8. 1 Hz), 7. 38(d, 1 H, J=1. 8

166

Hz), 7. 11(dd, 1 H, J=2. 1 Hz, 8. 7 Hz), 4. 72(t, 1 H, J=5. 7 Hz), 4. 65(s, 1H), 3. 48(dd, 2 H, J=12. 0 Hz, 6. 0 Hz), 3. 26(dd, 2 H, J=12. 0 Hz, 6. 0 Hz), 1. 76(s, 6 H)

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

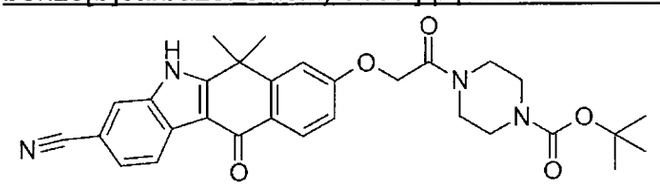
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis U)

[0235]

[Ejemplo 82]

Compuesto A9-15-1

éster tert-butílico del ácido 4-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico



Se disolvió ácido (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (31 mg, 2 eq.), y HOBt (30 mg, 3 eq.) en 0,5 ml DMF, se agregó EDC (48 mg, 3 eq.), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el solvente se eliminó bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título (20 mg).

LCMS: m/z 527, 471, 427$[M-H]^-$

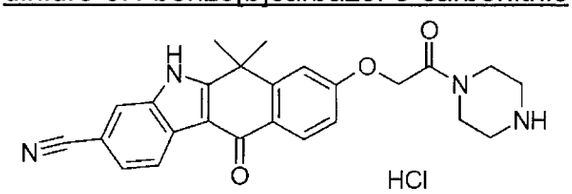
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

[0236]

[Ejemplo 83]

Compuesto A9-15-2

sal clorhidrato de 6,6-Dimetil-11-oxo-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A éster tert-butílico del ácido 4-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico (Compuesto A9-15-1,

167

20 mg) se agregó ácido clorhídrico 4 N y solución de dioxano (1 ml), y se agitó en un baño de agua a 10°C por 4 hr. Se agregó agua a la solución de la reacción y los precipitados resultantes se filtraron y se secó para obtener el compuesto del título (15 mg, polvo blanco).

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

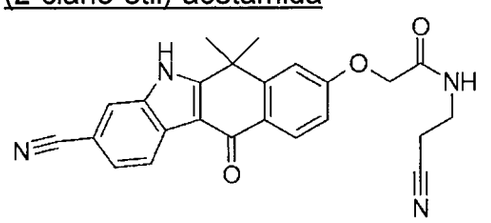
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis I)

[0237]

[Ejemplo 84]

Compuesto A9-16

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-ciano-etil)-acetamida



Se disolvió ácido (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), 3-aminopropionitrilo (12 mg, 2 eq.) y HOBt (30 mg, 3 eq.) en 0,5 ml de DMF, se agregó EDC (48 mg, 3 eq.), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el solvente se eliminó bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título (23 mg).

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

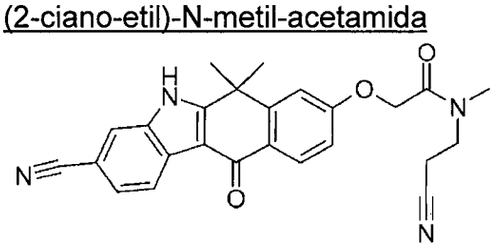
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis C)

[0238]

[Ejemplo 85]

Compuesto A9-17

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida



166

Se disolvió ácido (3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (Compuesto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), N-metil-3-aminopropionitrilo (14 mg, 2 eq.) y HOBt (30 mg, 3 eq.) en 0,5 ml de DMF, se agregó EDC (48 mg, 3 eq.), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el solvente se eliminó bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título (7 mg).

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

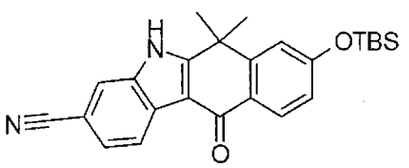
Tiempo de retención de HPLC: 2,33 min (condición de análisis C)

[0239]

[Ejemplo 86]

Compuesto A10

8-(Tert-butil-dimetil-silaniloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



La solución de DMF de 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 100 mg, 0,331 mmol), imidazol (67,5 mg, 3 eq.) y tert-butilclorodimetilsilano (92,4 mg, 1,5 eq.) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio seguido por la extracción con éter tert-butilmetílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 170 mg, 100%).

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis S)

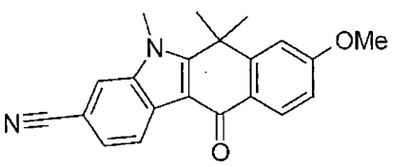
[0240]

[Ejemplo 87]

Compuesto A10-1

169

8-Metoxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en THF de trifenilfosfina (260 mg, 3 eq.), se agregó éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (0,195 ml, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego, se agregó 8-(tert-butildimetilsilaniloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A10, 138 mg, 0,331 mmol) y metanol (1 ml) y se agitó durante la noche. La solución de la reacción se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto buscado (44,8 mg, 41%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 44 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 33 (1 H, s), 8. 14 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 66 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 1 Hz), 7. 39 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 09 (1 H, dd, J = 8. 7, 2. 3 Hz), 4. 17 (3 H, s), 3. 92 (3 H, s), 1. 88 (6 H, s).

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

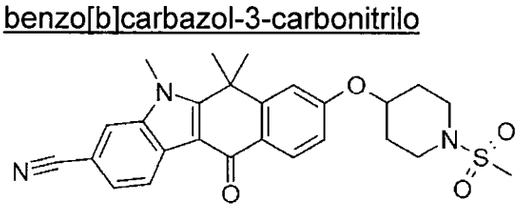
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

[0241]

[Ejemplo 88]

Compuesto A10-2

8-(1-Metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto A9-4.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis U)

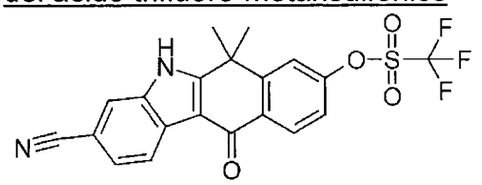
[0242]

[Ejemplo 89]

120

Compuesto B1

Éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico



Se disolvió 8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 550 mg, 0,189 mmol) en piridina (18 ml), se agregó ácido trifluorometansulfónico anhidro (0,758 ml, 3 eq.), y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de la reacción se agregó a agua y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (polvo blanco, 641 mg, 81%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 89 (1 H, br. s), 8. 36 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 31 (1 H, dd, J = 8. 1, 0. 7 Hz), 8. 11 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 04 (1 H, dd, J = 1. 5, 0. 7 Hz), 7. 65-7. 60 (2 H, m). 1. 76 (6 H, s)

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

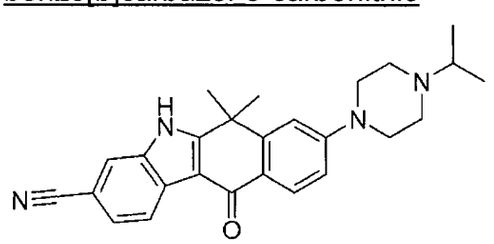
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis U)

[0243]

[Ejemplo 90]

Compuesto B2-1

8-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 40 mg,

172

0,0921 mmol) en NMP (1 ml) y se agregó con 1-isopropilpiperazina (236 mg, 20 eq.). La mezcla se agitó a 120°C por 3 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la purificación se llevó a cabo mediante HPLC para obtener el compuesto buscado (polvo blanco, 12,8 mg, 34%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, 8. 1 Hz), 8. 03 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 21 (1 H, s), 7. 04 (1 H, d, 9. 1 Hz), 3. 40-3. 37 (4 H, m), 2. 73-2. 65 (1 H, m), 2. 61-2. 58 (4 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 02 (6 H, d, 6. 6 Hz)

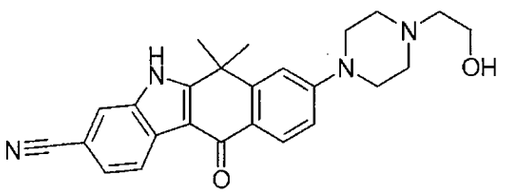
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

[0244]

[Ejemplo 91]

Compuesto B2-2

8-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y N-(2-hidroxietil)piperazina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, 8. 1 Hz), 8. 03 (1 H, d, 8. 7 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 58 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 21 (1 H, s), 7. 04 (1 H, d, 8. 7 Hz), 4. 50-4. 46 (1 H, br m), 3. 59-3. 53 (2 H, m), 3. 39-3. 35 (4 H, m), 2. 59-2. 56 (4 H, m), 2. 45 (2 H, t, 6. 1 Hz), 1. 76 (6 H, s)

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

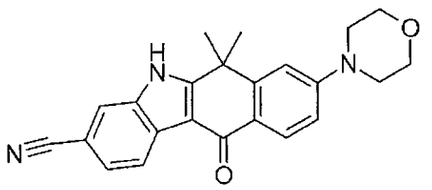
Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[0245]

[Ejemplo 92]

Compuesto B2-3

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y morfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 62 (1 H, br. s), 8. 29 (1 H, d, 8. 2 Hz), 8. 04 (1 H, d, 9. 0 Hz), 7. 96 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 8. 2 Hz), 7. 22 (1 H, s), 7. 04 (1 H, d, 9. 0 Hz), 3. 77-3. 75 (4 H, m), 3. 35-3. 30 (4 H, m), 1. 74 (6 H, s)

LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

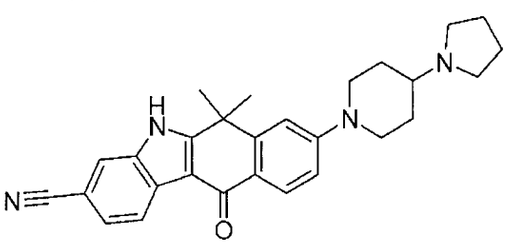
Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis U)

[0246]

[Ejemplo 93]

Compuesto B2-4

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, 8. 1 Hz), 8. 01 (1 H, d, 8. 7 Hz), 7. 97 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 20 (1 H, s), 3. 94-3. 90 (2 H, m), 3. 30-3. 28 (4 H, m), 2. 95 (2 H, t, 11. 8 Hz), 2. 24-2. 20 (1 H, m), 1,95-1. 91 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 70-1. 66 (4 H, m), 1. 54-1. 52 (2 H, m)

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

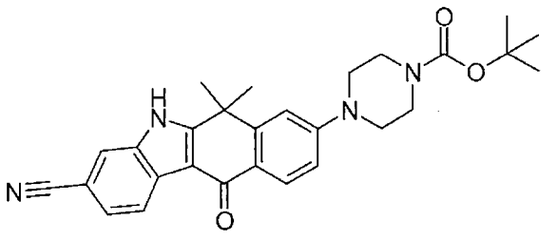
[0247]

[Ejemplo 94]

Compuesto B2-5-1

173

4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

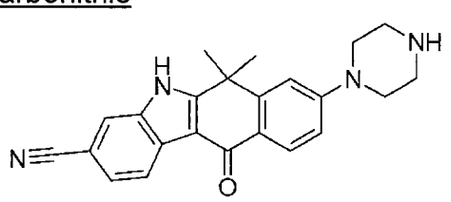
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[0248]

[Ejemplo 95]

Compuesto B2-5-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B2-5-1.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 32 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 03 (1 H, d, 9. 1 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 59 (1 H, dd, 8. 2, 1. 5 Hz), 7. 20 (1 H, d, 2. 4 Hz), 7. 04 (1 H, dd, 8. 8, 2. 1 Hz), 3. 32-3. 30 (4 H, m), 2. 88-2. 87 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s)

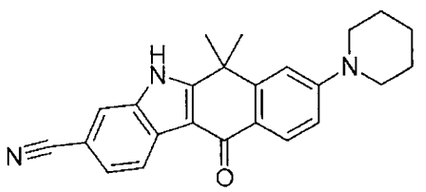
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

[0249]

[Ejemplo 96]

Compuesto B2-6

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y piperidina.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

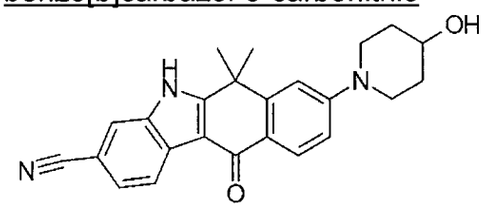
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[0250]

[Ejemplo 97]

Compuesto B2-7-1

8-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y piperidin-4-ol.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, 8. 1 Hz), 8. 01 (1 H, d, 8. 7 Hz), 7. 97 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 7. 7 Hz), 7. 19 (1 H, s), 7. 04 (1 H, d, 10. 6 Hz), 4. 76-4. 71 (1 H, br m), 3. 81-3. 75 (3 H, m), 3. 08 (2 H, t, 10. 2 Hz), 1. 86-1. 82 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1,49-1. 42 (2 H, m)

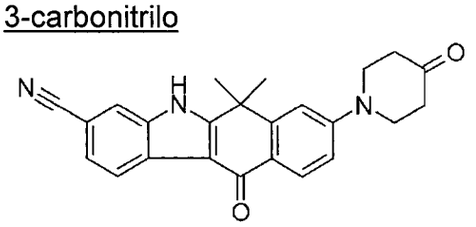
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

[0251]

[Ejemplo 98]

Compuesto B2-7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-oxo-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



175

Se disolvió 8-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-7-1, 210 mg, 0,545 mmol), en la mezcla de solventes DCM (2 ml) y DMF (0,6 ml), se agregó 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoiodoxol-3(1H)-ona (300 mg, 1,3 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa 0,25 mol/L de tiosulfato de sodio, solución de bicarbonato de sodio saturado y CPME seguido por agitación adicional a temperatura ambiente por 1 hr. La solución de la reacción se filtró y el material filtrado se sometió a separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (polvo blanco amarillento, 109 mg, 52%).

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

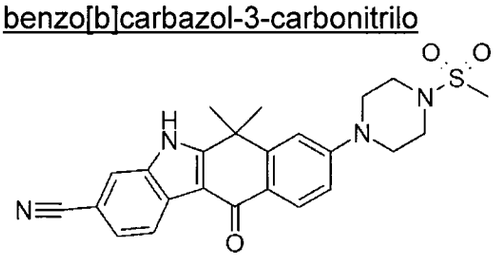
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[0252]

[Ejemplo 99]

Compuesto B2-8

8-(4-Metansulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto del título se preparó a partir del Compuesto B1 y 1-metansulfonilpiperazina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 66 (1 H, br.s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 06 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 09 (1 H, dd, J = 8. 7, 1. 8 Hz), 3. 53 (4 H, t, J = 4. 8 Hz), 3. 27 (4 H, t, J = 4. 8 Hz), 2. 94 (3 H, s), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

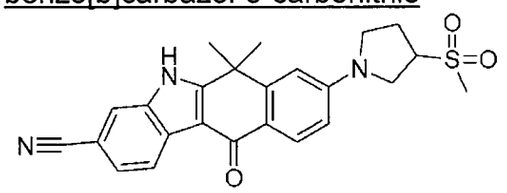
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis S)

[0253]

[Ejemplo 100]

Compuesto B2-9

8-(3-Metansulfonil-pirrolidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 3-metansulfonilpirrolidina.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

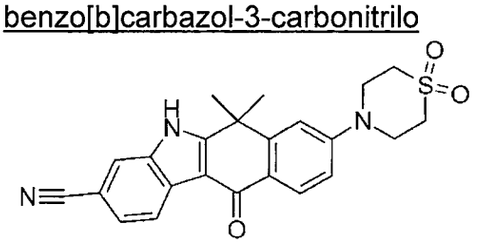
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis S)

[0254]

[Ejemplo 101]

Compuesto B2-10

8-(1,1-Dioxotiomorfolino)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 30 mg, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó 1,1-dióxido de tiomorfolina (19 mg, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (6,3 mg, 0,1 eq.), BINAP (8,6 mg, 0,2 eq.) y K_3PO_4 (29 mg, 2 eq.), y se agitó a 100°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante

filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (polvo blanco, 2,1 mg, 7%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 07 (1 H, d, J = 8. 9 Hz), 8,00 (1 H, s), 7. 55 (1 H, dd, J = 8. 5, 1. 7 Hz), 7. 34 (1 H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 15 (1 H, dd, J = 9. 1, 2. 7 Hz), 4. 01 (4 H, s), 3. 16 (4 H, s), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

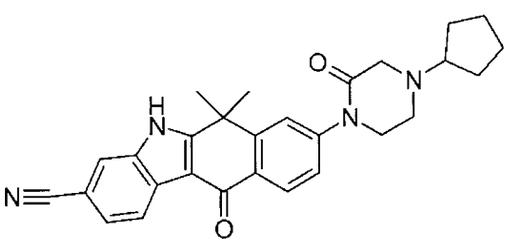
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

[0255]

[Ejemplo 102]

Compuesto B2-11

8-(4-Ciclopentil-2-oxo-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 4-ciclopentilpiperazin-2-ona.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

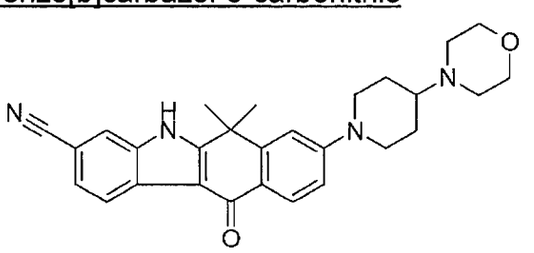
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[0256]

[Ejemplo 103]

Compuesto B2-12

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 4-piperidin-4-ilo morfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 73 (1 H, s), 8. 27-8. 31 (1 H, m), 7. 98-8. 02 (1 H, m), 7. 95-7. 97 (1 H, m), 7. 53-7. 58 (1 H, m), 7,17-7. 21 (1 H, m), 6. 99-7. 05 (1 H, m), 3. 97-4. 05 (2 H, m), 3. 53-3. 59 (4 H, m), 2. 80-2. 90 (2 H, m), 2. 43-2. 51 (4 H, m), 2. 31-2. 40 (1 H, m), 1. 83-1. 92 (2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 39-1. 52 (2 H, m)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

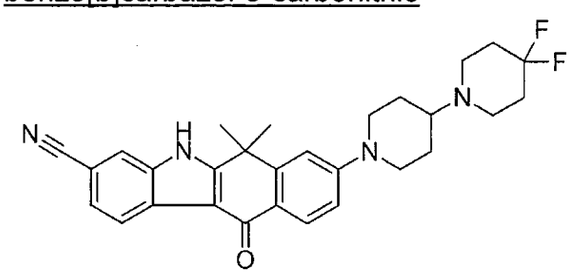
Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis U)

[0257]

[Ejemplo 104]

Compuesto B2-13

8-(4,4-Difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-7-2 y sal clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 59 (1 H, s), 8. 25-8. 32 (1 H, m), 7. 97-8. 02 (1 H, m), 7. 96 (1 H, s), 7. 52-7. 59 (1 H, m), 7. 16-7. 21 (1 H, m), 6. 99-7. 05 (1 H, mz), 4. 00-4,09 (2 H, m), 3. 55-3. 62 (2 H, m), 2. 79-2. 90 (2 H, m), 2. 55-2. 67 (4 H, m), 1. 78-1. 98 (5 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 44-1. 58 (2 H, m)

LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

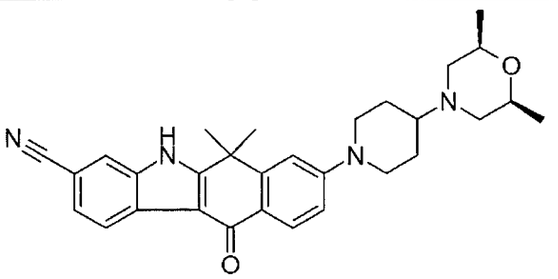
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[0258]

[Ejemplo 105]

Compuesto B2-14

8-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-7-2 y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 60 (1 H, s), 8. 25-8. 31 (1 H, m), 7. 97-8. 02 (1 H, m), 7. 95 (1 H, s), 7. 51-7. 58 (1 H, m), 7. 18 (1 H, s), 6. 99-7. 05 (1 H, m), 3. 96-4. 06 (2 H, m), 3. 45-3. 55 (2 H, m), 2. 80-2. 91 (2 H, m), 2. 72-2. 79 (2 H, m), 2. 29-2. 41 (1 H, m), 1. 70-1. 90 (10 H, m), 1. 40-1. 53 (2 H, m), 1. 03 (6 H, d, 6. 3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

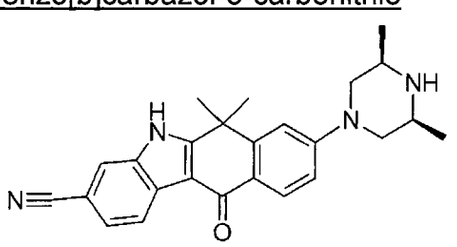
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis U)

[0259]

[Ejemplo 106]

Compuesto B2-15

8-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 2,6-dimetilpiperazina.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

ABO

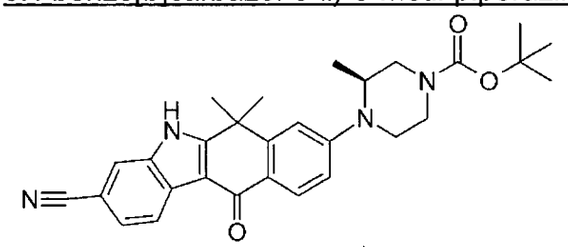
Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis U)

[0260]

[Ejemplo 107]

Compuesto B2-16-1

éster tert-butílico del ácido (S)-4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3-metil-piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y éster tert-butílico del ácido (S)-3-metilpiperazin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

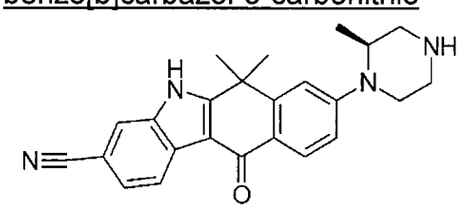
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis W)

[0261]

[Ejemplo 108]

Compuesto B2-16-2

6,6-Dimetil-8-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto 2-16-1.

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,43 min (condición de análisis W)

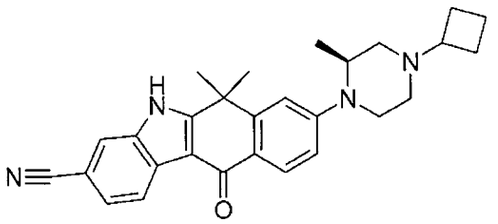
[0262]

[Ejemplo 109]

Compuesto B2-16-3

161

8-((S)-4-Ciclobutil-2-metil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-16-2 y ciclobutanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□8. 31(1 H, d, 8 Hz), 8. 03(1 H, d, 12 Hz), 7. 98(1 H, s), 7. 59(1 H, d, 12 Hz), 7. 13(1 H, s), 6. 98(1 H, d, 8 Hz), 4. 35-4. 28(1 H, m), 3. 70(1 H, d, 12 Hz), 3. 02(1 H, ddd, 12, 12, 4 Hz), 2. 87(1 H, d, 8 Hz), 2. 74-2. 67(2 H, m), 2. 08-1. 99(2 H, m), 1. 92-1. 64(10 H, m), 1. 70-1. 62(2 H, m), 1. 12(3 H, d, 8 Hz)

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

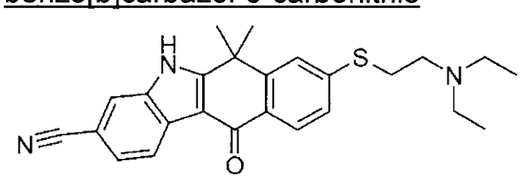
Tiempo de retención de HPLC: 2,59 min (condición de análisis W)

[0263]

[Ejemplo 110]

Compuesto B2-17

8-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 25 mg, 0,057 mmol) en dimetoxietano (0,5 ml), se agregó sal clorhidrato de 2-dietilaminoetantiol (19,6 mg, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$(2,6 mg, 0,05 eq.), Xantphos (3,3 mg, 0,1 eq.) y DIPEA (0,06 mg, 6 eq.), y la mezcla se agitó a 160°C por 30 min. La solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración

182

y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto buscado (amorfo blanco, 22,4 mg, 93%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 60 (1 H, s), 8. 53-8. 48 (1 H, m), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 77 (1 H, s), 7. 53-7. 50 (2 H, m), 7. 38-7. 35 (1 H, m), 3. 18-3. 12 (2 H, m), 2. 81-2. 75 (2 H, m), 2. 65-2. 57 (4 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 08-1. 04 (6 H, m)

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

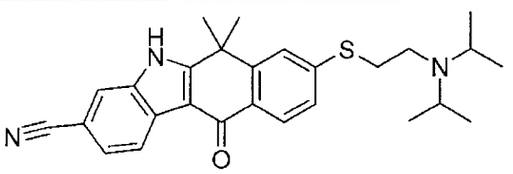
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

[0264]

[Ejemplo 111]

Compuesto B2-18

8-(2-Diisopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y sal clorhidrato de 2-diisopropilaminoetantiol.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

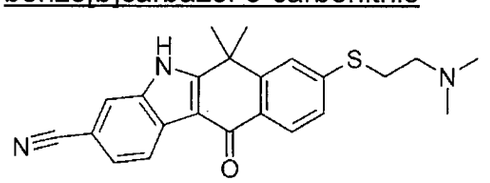
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis U)

[0265]

[Ejemplo 112]

Compuesto B2-19

8-(2-Dimetilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



103

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y sal clorhidrato de 2-dimetilaminoetantiol.

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

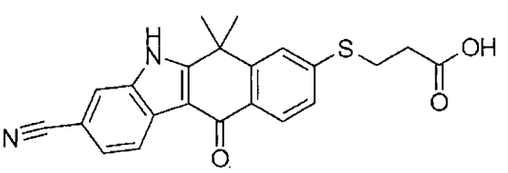
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

[0266]

[Ejemplo 113]

Compuesto B2-20

ácido 3-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo sulfanil)-propiónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y ácido 3-mercaptopropiónico.

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

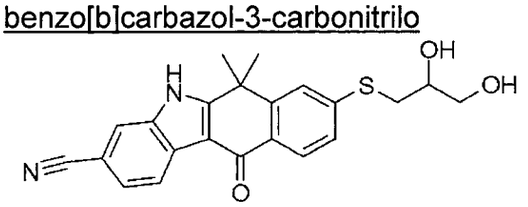
Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis U)

[0267]

[Ejemplo 114]

Compuesto B2-21

8-(2,3-Dihidroxi-propilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 3-mercaptopropan-1,2-diol.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis U)

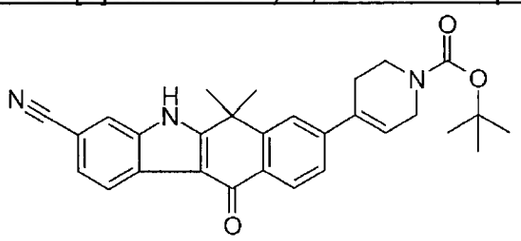
104

[0268]

[Ejemplo 115]

Compuesto B2-22-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ácido carboxílico



A éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 7,80 g, 18,0 mmol), éster tert-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,11 g, 19,8 mmol, 1,1 eq.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (630 mg, 0,898 mmol, 0,05 eq.), y carbonato de sodio (5,71 g, 53,9 mmol, 3,0 eq.), se agregó DME (125 ml) y agua (25 ml). La mezcla se sometió a presión reducida bajo tratamiento de ultrasonicación, luego de lo cual se hizo pasar gas nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces y luego se desgasificó. Luego de agitar adicionalmente a 80°C por 2 hr bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua (250 ml), y se agitó adicionalmente por 30 min. Los precipitados se filtraron y se lavó con agua (50 ml). Se lavaron adicionalmente con CH_3CN (50 ml) para obtener el compuesto buscado como un producto crudo (polvo gris, 7,54 g, 90%).

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

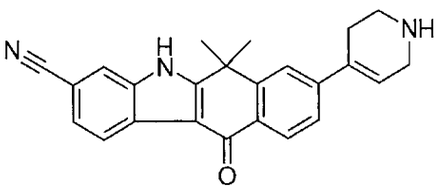
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis S)

[0269]

[Ejemplo 116]

Compuesto B2-22-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-22-1.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

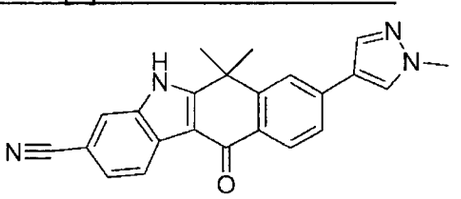
Tiempo de retención de HPLC: 1,47 min (condición de análisis S)

[0270]

[Ejemplo 117]

Compuesto B2-23

6,6-Dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B1 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

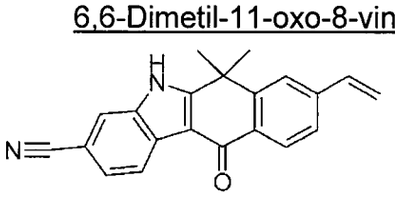
Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis U)

[0271]

[Ejemplo 118]

Compuesto B2-24

6,6-Dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 1,00 g, 2,302 mmol) con n-propanol (20 ml), viniltrifluoroborato de potasio (854 mg, 3,0 eq.), dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)paladio (217 mg, 0,1

eq.) y trietilamina (1,11 ml, 3,0 eq.) en orden y el resultado se agitó a 60°C por 4 hr. Al completarse la reacción, se agregó agua a la solución de la reacción. Los precipitados resultantes se filtraron y se lavó con agua destilada, y los residuos se secaron para obtener el compuesto del título (666 mg, 80%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 90 (1 H, s), 8. 55 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 40 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 79 (1 H, s), 7. 58-7. 61 (3 H, m), 6. 85 (1 H, dd, J = 17. 7, 11. 0 Hz), 5. 95 (1 H, d, J = 17. 1 Hz), 5. 46 (1 H, d, J = 11. 0 Hz), 1. 84 (6 H, s)

LCMS: m/z 313 $[M+H]^+$

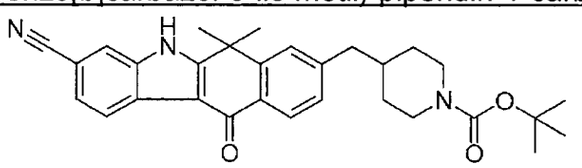
Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min (condición de análisis W)

[0272]

[Ejemplo 119]

Compuesto B2-25-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo metil)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió éster tert-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico (409 mg, 2,07 mmol, 1,2 eq.) en THF (2 ml), se agregó 9-BBN bajo una atmósfera de nitrógeno (solución 0,5 M en THF, 4,83 ml, 2,42 mmol, 1,4 eq.) y luego se agitó a 60°C por 1 hr. Luego, se agregó 9-BBN adicional (solución 0,5 M de THF, 5,52 ml, 2,77 mmol, 1,6 eq.) y la mezcla se agitó a 60°C por 1 hr. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se agregó fluoruro de cesio (1,31 g, 8,60 mmol, 5,0 eq.), y se agitó a temperatura ambiente por 30 min.

A la solución obtenida de lo anterior, se agregó una suspensión en DMF (18 ml) de éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 750 mg, 1,73 mmol) y se agregó dicloro-((bisdifenilfosfino)ferrocenil)paladio (70,5 mg, 0,0863 mmol, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C por 3 hr. Luego de enfriar a la temperatura ambiente, se agregó agua (50 ml), seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio.

El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo metil)-piperidin-1-carboxílico (polvo amarillo, 763 mg, 91%).

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

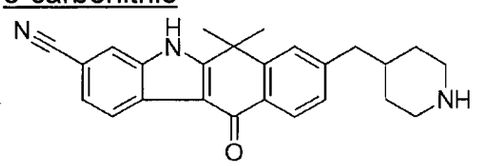
Tiempo de retención de HPLC: 2,97 min (condición de análisis S)

[0273]

[Ejemplo 120]

Compuesto B2-25-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-ilo metil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-25-1.

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

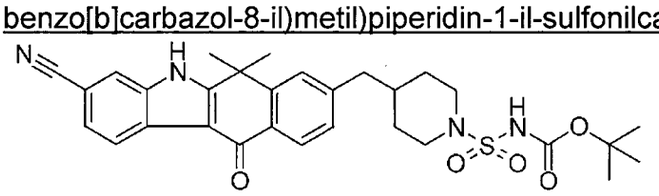
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[0274]

[Ejemplo 121]

Compuesto B2-26-1

ácido tert-butil-4-((3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)metil)piperidin-1-il-sulfonilcarbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-25-2 y N-(tert-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

100

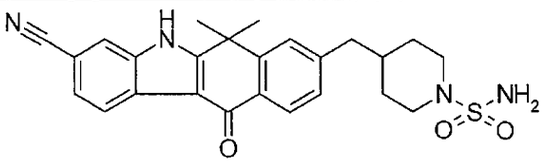
Tiempo de retención de HPLC: 2,63 min (condición de análisis S)

[0275]

[Ejemplo 122]

Compuesto B2-26-2

amida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo metil)-piperidin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-26-1.

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

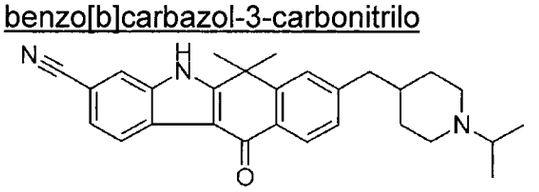
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[0276]

[Ejemplo 123]

Compuesto B2-27

8-(1-Isopropil-piperidin-4-ilo metil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-25-2 y acetona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 80 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 12 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 65 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, 9. 1 Hz), 7. 30 (1 H, d, 7. 9 Hz), 2. 75 (2 H, d, 11. 0 Hz), 2. 65 (3 H, q, 6. 5 Hz), 2. 04 (2 H, t, 11. 0 Hz), 1. 77 (6 H, s), 1. 60-1,57 (3 H, m), 1. 22 (2 H, t, 11. 6 Hz), 0. 94 (6 H, d, 6. 7 Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

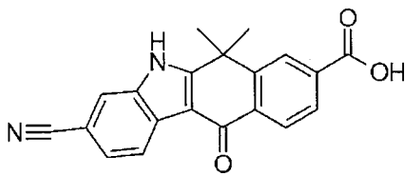
[0277]

[Ejemplo 124]

Compuesto B2-28

189

ácido 3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en dimetilformamida (3 ml) con éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto B1, 150 mg, 0,345 mmol), se agregó formato de litio monohidratado (90 mg, 5,0 eq.), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (20 mg, 0,1 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0,1 eq.), cloruro de litio (88 mg, 6,0 eq.), N,N-diisopropiletilamina (241 μl, 4,0 eq.), y anhídrido acético (131 μl, 4,0 eq.), y la mezcla se agitó a 80°C por 15 hr. Al completarse la reacción, se agregó acetato de etilo a la solución de la reacción. La capa orgánica se lavó en orden con ácido clorhídrico 1 M, agua destilada, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (88 mg, 76%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 13. 17 (1 H, s), 8. 35 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 34 (1 H, s), 8. 23 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 07 (1 H, s), 8. 02 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 7. 64 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 1. 80 (6 H, s)

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

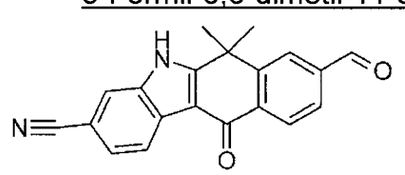
Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis W)

[0278]

[Ejemplo 125]

Compuesto B2-29

8-Formil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



190

A la suspensión de THF (24 ml) y agua destilada (6 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-24, 600 mg, 1,920 mmol), se agregó solución en t-butanol de tetraóxido de osmio (192 μl, 0,1 eq.) y meta periodato de sodio (821 mg, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 hr. Se agregó solución acuosa de tiosulfato de sodio (0,3 M) a la solución, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de sal disódica de ácido etilendiamina tetraacético. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (470 mg, 77%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 95 (1 H, s), 10. 20 (1 H, s), 8. 48 (1 H, s), 8. 42 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 36 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 07 (1 H, s), 8. 02 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 67 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 1. 85 (6 H, s)

LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

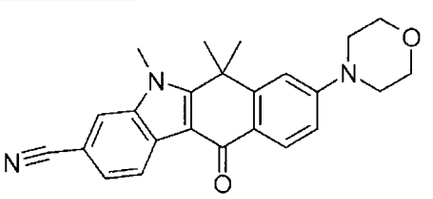
Tiempo de retención de HPLC: 3,38 min (condición de análisis W)

[0279]

[Ejemplo 126]

Compuesto B3-1

5,6,6-Trimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-3.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis U)

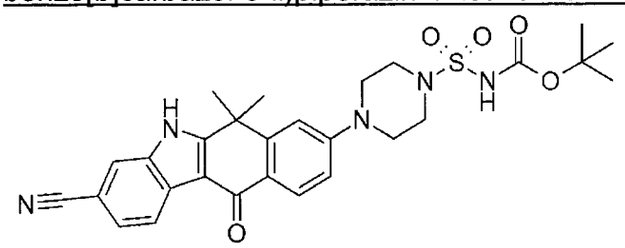
[0280]

[Ejemplo 127]

191

Compuesto B3-2-1

ácido tert-butil-4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperazin-1-ilsulfonilcarbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-5-2 y N-(tert-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

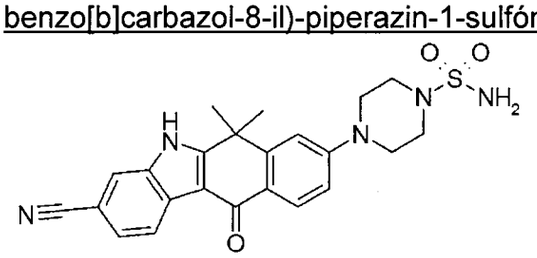
Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis S)

[0281]

[Ejemplo 128]

Compuesto B3-2-2

amida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-2-1.

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

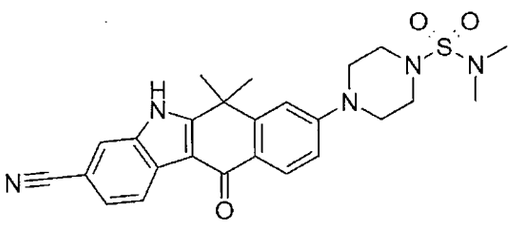
Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis S)

[0282]

[Ejemplo 129]

Compuesto B3-3

dimetilamida de ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-5-2 y cloruro de dimetilsulfamoilo.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

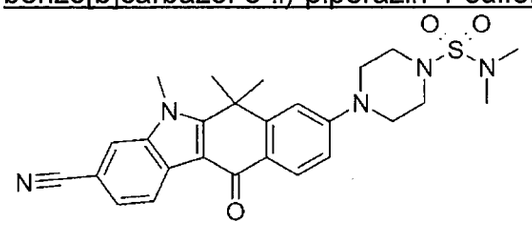
Tiempo de retención de HPLC: 2,45 min (condición de análisis S)

[0283]

[Ejemplo 130]

Compuesto B3-4

dimetilamida del ácido 4-(3-Ciano-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico



A la suspensión en DMF de amida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-sulfónico (Compuesto B3-2-2, 20 mg, 0,04 mmol) y hidruro de sodio (21,4 mg, 12 eq.), se agregó yodometano (28 μl, 10 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguido por filtrado para obtener el compuesto buscado (25,8 mg, 100%).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 43 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 31 (1 H, s), 8. 03 (1 H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 64 (1 H, dd, J = 8. 1, 1. 3 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 08 (1 H, dd, J = 8. 9, 2. 0 Hz), 4. 16 (3 H, s), 3. 43-3. 53 (4 H, t, J = 4. 7 Hz), 3. 26-3. 41 (4H, s), 2. 82 (6 H, s), 1. 87 (6 H, s).

LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

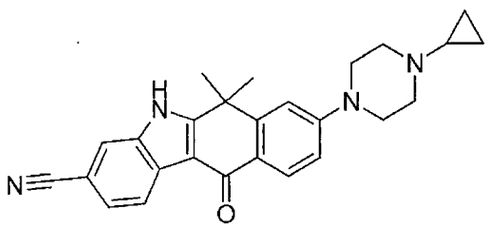
Tiempo de retención de HPLC: 2,69 min (condición de análisis S)

[0284]

[Ejemplo 131]

Compuesto B3-5

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto F5-36.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

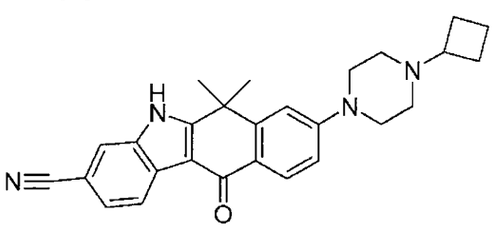
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[0285]

[Ejemplo 132]

Compuesto B3-6

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-5-2 y ciclobutanona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 01 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 96 (1 H, s), 7. 55 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 19 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 03 (1 H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 2. 71-2. 75(1 H, m), 2. 37-2. 39(4 H, m), 1. 98-2. 00(2 H, m), 1. 77-1. 85(2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 63-1. 68(2 H, m).

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

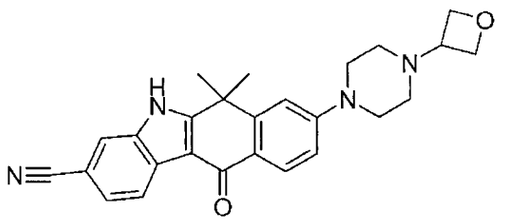
[0286]

[Ejemplo 133]

194

Compuesto B3-7

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-5-2 y 3-oxetanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, dd, J = 8. 2, 0. 59 Hz), 8. 02 (1 H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 97(1 H, d, J = 0. 59 Hz), 7. 56(1 H, dd, J = 8. 0, 1. 4 Hz), 7. 22(1 H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 04(1 H, dd, J = 8. 8, 2. 2 Hz), 4. 56-4. 59(2 H, m), 4. 47-4. 50(2 H, m), 3. 43-3. 48(1 H, m), 3. 39-3. 42(4 H, m), 2. 40-2. 42(4 H, m), 1. 74 (6 H, s)

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

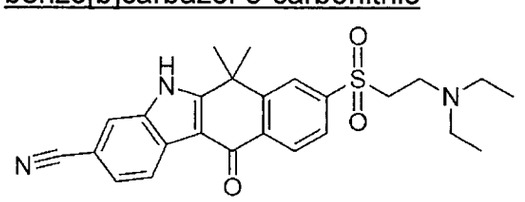
Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis U)

[0287]

[Ejemplo 134]

Compuesto B3-8

8-(2-Dietilamino-etansulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-(2-dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-17, 16,8 mg, 0,0402 mmol) en metanol (1,5 ml), se agregó oxona (54,3 mg, 2,2 eq.) disuelta en agua (0,5 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La solución de la reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con carbonato ácido de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró

mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 5,8 mg, 32%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 29 (1 H, s), 8. 61 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 52 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 21 (1 H, s), 8. 01 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 81 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 3. 33 (2 H, t, J = 7. 4 Hz), 2. 95 (2 H, t, J = 7. 4 Hz), 2. 41 (4 H, q, J = 7. 2 Hz), 1. 86 (6 H, s), 0. 89 (4 H, t, J = 7. 1 Hz)

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

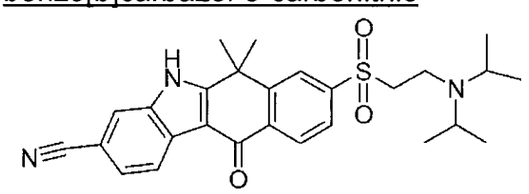
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[0288]

[Ejemplo 135]

Compuesto B3-9

8-(2-Diisopropilamino-etansulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-18.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

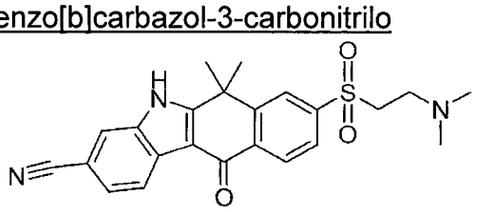
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

[0289]

[Ejemplo 136]

Compuesto B3-10

8-(2-Dimetilamino-etansulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-19.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

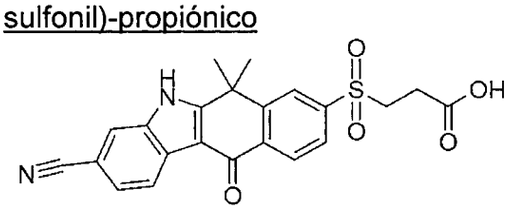
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[0290]

[Ejemplo 137]

Compuesto B3-11

ácido 3-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-sulfonil)-propiónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-20.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

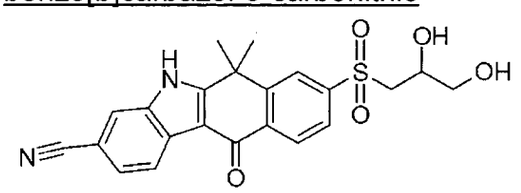
Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis U)

[0291]

[Ejemplo 138]

Compuesto B3-12

8-(2,3-Dihidroxi-propan-1-sulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-21.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

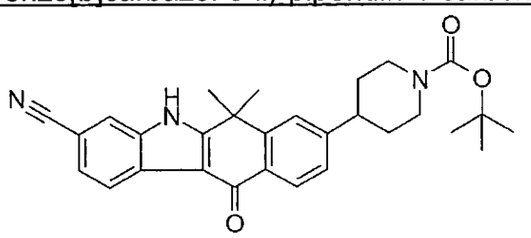
[0292]

[Ejemplo 139]

Compuesto B3-13-1

197

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Compuesto B2-22-1, 16,2 g, 34,6 mmol) en THF (800 ml) y metanol (230 ml), se agregó Pd/C al 10 p% (3,2 g), y se agitó bajo hidrógeno atmósfera por 19 hr. El sólido se filtró a través de Celite, se eluyó con una mezcla de solventes (400 ml; THF/metanol = 4/1), y se concentró bajo presión reducida. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (400 ml), y luego se lavó con solución acuosa al 1% de N-acetilcisteína, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo (polvo blanco, 14,0 g, 86%).

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

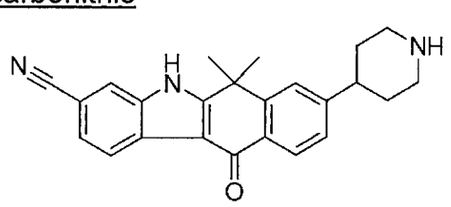
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis S)

[0293]

[Ejemplo 140]

Compuesto B3-13-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-1.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

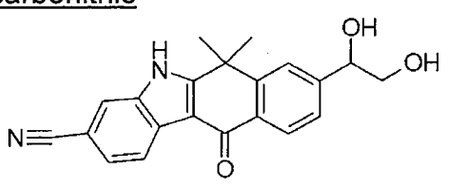
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[0294]

[Ejemplo 141]

Compuesto B3-14

8-(1,2-Dihidroxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en THF (1 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B2-24, 20 mg, 0,064 mmol), se agregó solución en t-butanol de tetraóxido de osmio (19 μl, 0,3 eq.) y solución acuosa al 50% de N-óxido de N-metilmorfolina (30 μl, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa al 10% de sal disódica de ácido etilendiamina tetraacético, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (21 mg, 63%).

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 41 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 29 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7,87 (1 H, s), 7. 86 (1 H, s), 7. 57 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 52 (1 H, d, J = 6. 7 Hz), 4,85 (1 H, dd, J = 7. 0, 4. 6 Hz), 3. 73 (1 H, dd, J = 11. 3, 4. 6 Hz), 3. 68 (1 H, dd, J = 11. 3, 7. 0 Hz), 1. 83 (6 H, s)

LCMS: m/z 347 $[M+H]^+$

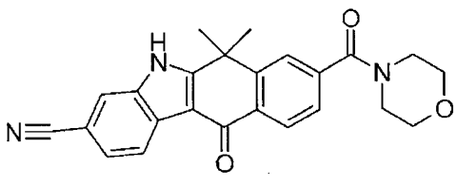
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis W)

[0295]

[Ejemplo 142]

Compuesto B3-15

6,6-Dimetil-8-(morfolina-4-carbonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en tetrahidrofurano (1 ml) de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (Compuesto B2-28, 15 mg, 0,045 mmol), se agregó morfolina (6 μl, 1,5 eq.),hexafluorofosfato de 2-(1H-7-aza-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilmetanuronio (HATU) (26 mg, 1,5 eq.), y N,N-diisopropiletilamina (24 μl, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 hr. La solución de la reacción se filtró para eliminar materia insoluble y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (11 mg, 55%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 85 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 27 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 03 (1 H, s), 7. 92 (1 H, s), 7. 63 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 54 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 3. 52-3. 77 (6 H, m), 3. 30-3. 42 (2 H, m), 1. 79 (6 H, s)

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

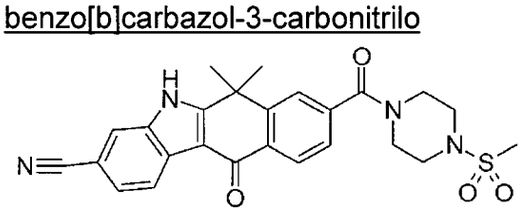
Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[0296]

[Ejemplo 143]

Compuesto B3-16

8-(4-Metansulfonil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 1-metansulfonilpiperazina.

LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

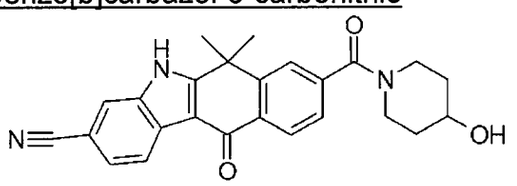
Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis W)

[0297]

[Ejemplo 144]

Compuesto B3-17

8-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y piperidin-4-ol.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

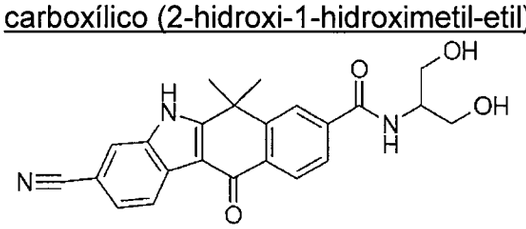
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis W)

[0298]

[Ejemplo 145]

Compuesto B3-18

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 2-aminopropan-1,3-diol.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

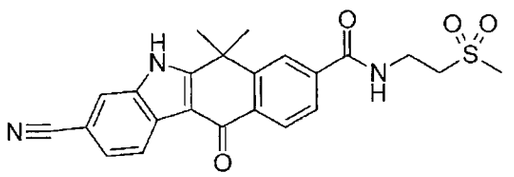
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis W)

[0299]

[Ejemplo 146]

Compuesto B3-19

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (2-metansulfonil-etil)-amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 2-metansulfoniletilamina.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

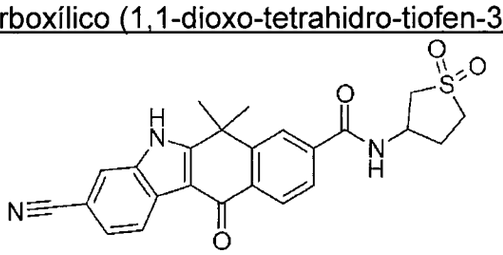
Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis W)

[0300]

[Ejemplo 147]

Compuesto B3-20

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y (1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il)amina

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

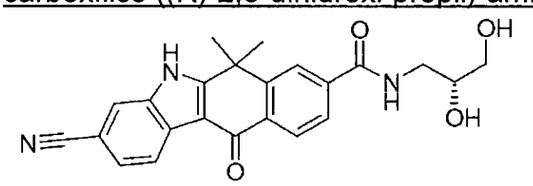
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis S)

[0301]

[Ejemplo 148]

Compuesto B3-21

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico ((R)-2,3-dihidroxi-propil)-amida



202

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y (R)-(+)-3-amino-1,2-propandiol.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

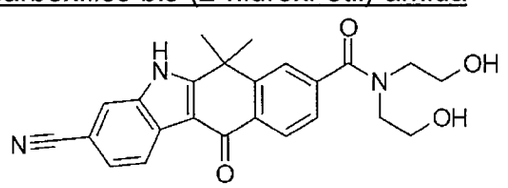
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

[0302]

[Ejemplo 149]

Compuesto B3-22

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico bis-(2-hidroxi-etil)-amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y N,N-dietanolamina.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

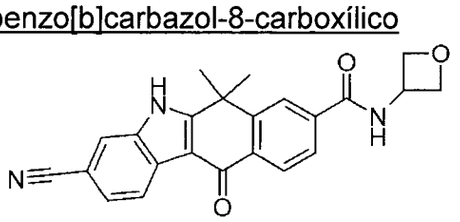
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

[0303]

[Ejemplo 150]

Compuesto B3-23

oxetan-3-ilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y oxetan-3-ilamina.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

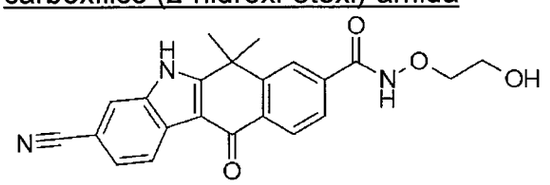
Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[0304]

[Ejemplo 151]

Compuesto B3-24

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 2-aminooxi-etanol.

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

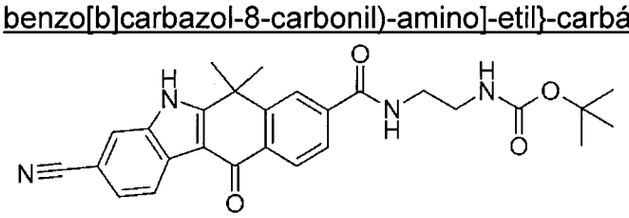
Tiempo de retención de HPLC: 1,54 min (condición de análisis S)

[0305]

[Ejemplo 152]

Compuesto B3-25-1

éster tert-butílico del ácido 2-[(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-amino]-etil}-carbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y éster tert-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico.

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

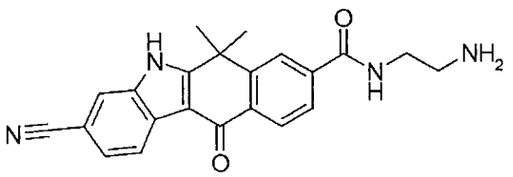
Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis S)

[0306]

[Ejemplo 153]

Compuesto B3-25-2

(2-amino-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-25-1.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

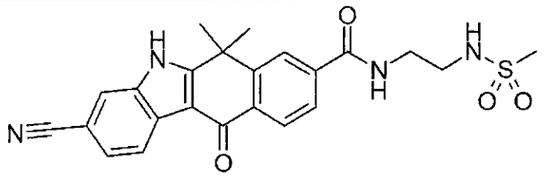
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 min (condición de análisis S)

[0307]

[Ejemplo 154]

Compuesto B3-25-3

(2-metansulfonilamino-etil)-amida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-25-2.

LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

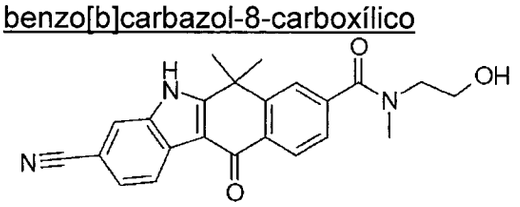
Tiempo de retención de HPLC: 1,62 min (condición de análisis S)

[0308]

[Ejemplo 155]

Compuesto B3-26

(2-hidroxi-etil)-metil-amida ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 2-metilamino-etanol.

LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

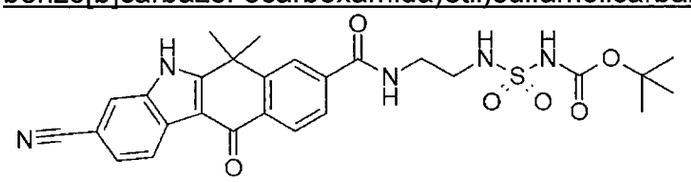
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[0309]

[Ejemplo 156]

Compuesto B3-27-1

ácido tert-butil-N-(2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8carboxamida)etil)sulfamoilcarbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-25-2 y N-(tert-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilo sulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

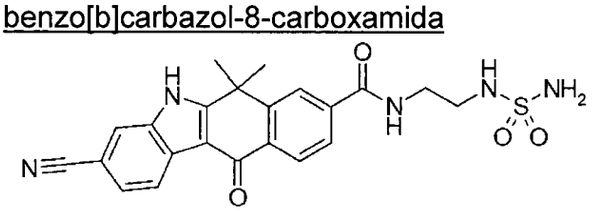
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

[0310]

[Ejemplo 157]

Compuesto B3-27-2

3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-N-(2-(sulfamoilamino)etil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-27-1.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

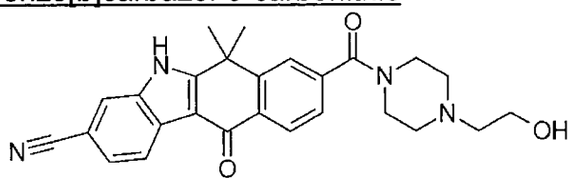
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[0311]

[Ejemplo 158]

Compuesto B3-28

8-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 2-piperazin-1-ilo etanol.

LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

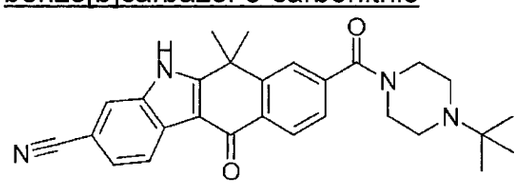
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

[0312]

[Ejemplo 159]

Compuesto B3-29

8-(4-Tert-butil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 1-tert-butilpiperazina.

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

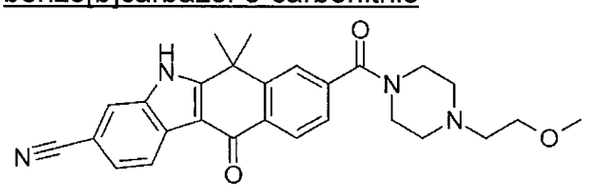
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[0313]

[Ejemplo 160]

Compuesto B3-30

8-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y 1-(2-metoxietil)piperazina.

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

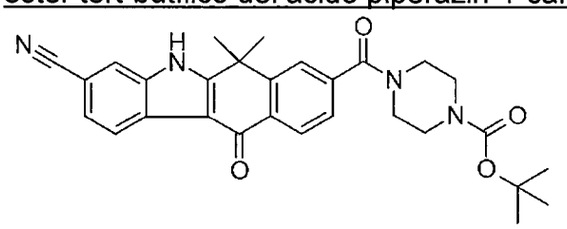
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis U)

[0314]

[Ejemplo 161]

Compuesto B3-31-1

4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-28 y éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

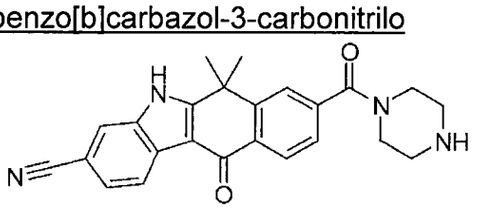
Tiempo de retención de HPLC: 2,63 min (condición de análisis U)

[0315]

[Ejemplo 162]

Compuesto B3-31-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperazin-1-carbonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-31-1.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

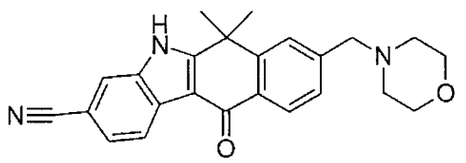
Tiempo de retención de HPLC: 1,78 min (condición de análisis U)

[0316]

[Ejemplo 163]

Compuesto B3-32

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-ilo metil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en THF (1 ml) del Compuesto B2-29 (30 mg, 0,095 mmol), se agregó morfolina (6 μl, 1,5 eq.) y triacetoxiborhidruro de sodio (81 mg, 2,0 eq.) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La solución de la reacción se filtró para eliminar materia insoluble, y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (19 mg, 50%).

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 41 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 27 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 87 (1 s), 7. 81 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 49 (1 H, d, 7. 9 Hz), 3. 71 (4 H, t, 4,6 Hz), 3. 68 (2 H, s), 2. 51 (4 H, t, 4. 6 Hz), 1. 82 (6 H, s)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

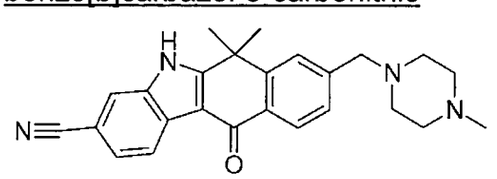
Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis W)

[0317]

[Ejemplo 164]

Compuesto B3-33

6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-ilo metil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-29 y 1-metilpiperazina.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 41 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 26 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 88 (1 s), 7. 81 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 48 (1 H, d, 7. 9 Hz), 3. 70 (2 H, s), 2. 42-2. 78 (8 H, m), 2. 31 (3 H, s), 1. 82 (6 H, s)

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

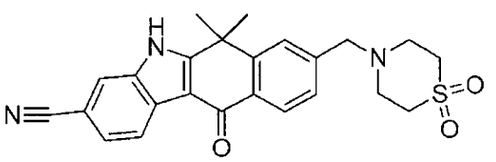
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis W)

[0318]

[Ejemplo 165]

Compuesto B3-34

8-[4-(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-29 y 1,1-dióxido de tiomorfolina.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

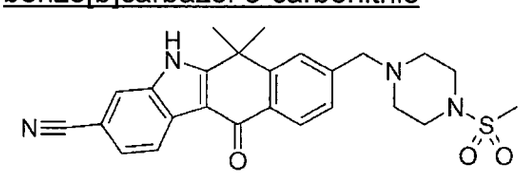
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis W)

[0319]

[Ejemplo 166]

Compuesto B3-35

8-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilo metil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-29 y 1-metansulfonilpiperazina.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 41 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 28 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 87 (1 s), 7. 80 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 50 (1 H, d, 7. 9 Hz), 3. 73 (2 H, s), 3. 24-3. 28 (4 H, m), 2. 85 (3 H, s), 2. 59-2. 65 (4 H, m), 1. 82 (6 H, s)

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

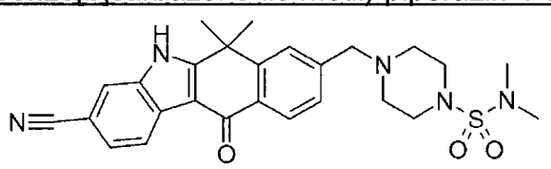
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis W)

[0320]

[Ejemplo 167]

Compuesto B3-36

dimetilamida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo metil)-piperazin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-29 y dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 79 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 18 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 00 (1 s), 7. 77 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 46 (1 H, d, 7. 9 Hz), 3. 67 (2 H, s), 3. 18-3. 23 (4 H, m), 2. 76 (6 H, s), 2. 45-2. 50 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s)

LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

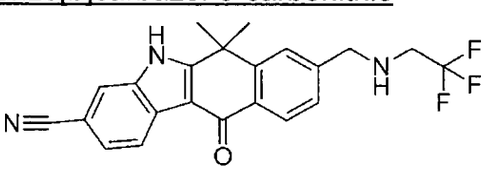
Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis W)

[0321]

[Ejemplo 168]

Compuesto B3-37

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



211

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B2-29 y 2,2,2-trifluoroetilamina.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

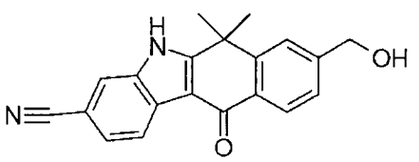
Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis W)

[0322]

[Ejemplo 169]

Compuesto B3-38

8-Hidroximetil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



El subproducto obtenido a partir de la síntesis del Compuesto B3-37 se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto buscado.

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

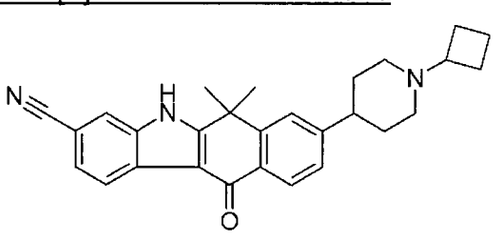
Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis W)

[0323]

[Ejemplo 170]

Compuesto B4-1

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y ciclobutanona.

212

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 73 (1 H, s), 8. 28-8. 33 (1 H, m), 8. 09-8. 14 (1 H, m), 7. 99 (1 H, s), 7. 72 (1 H, s), 7. 56-7. 62 (1 H, m), 7. 34-7. 41 (1 H, m), 3. 52-3. 64 (2 H, m), 2. 85-2. 95 (2 H, m), 2. 56-2. 75 (2 H, m), 1. 91-2. 04 (2 H, m), 1. 56-1. 84 (14 H, m)

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

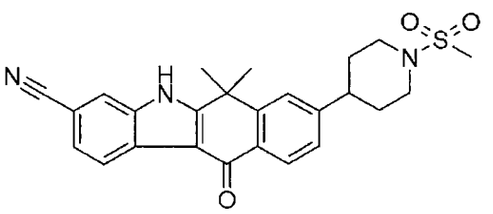
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[0324]

[Ejemplo 171]

Compuesto B4-2

8-(1-Metansulfonil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y cloruro de mesilo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, 8. 6 Hz), 8. 15 (1 H, d, 8. 2 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 77 (1 H, s), 7. 59 (1H, d, 7. 3 Hz), 7. 42 (1 H, d, 8. 6 Hz), 3. 74-3. 70 (1 H, m), 2. 93 (3 H, s), 2. 86-2. 77 (4H, m), 1. 93-1. 87 (4 H, m), 1. 77 (6. 0 H, s)

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis S)

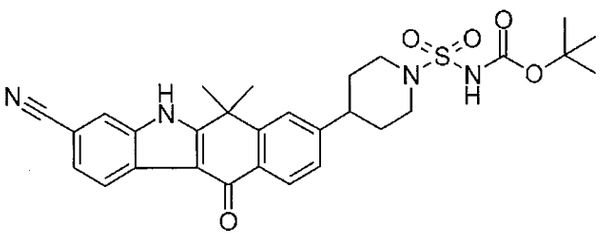
[0325]

[Ejemplo 172]

Compuesto B4-3-1

ácido Tert-butil-4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperidin-1-ilsulfonilcarbámico

213



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y N-(tert-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumiliden)-1,4-dihidropiridin-1-il-sulfonil]azanida.

LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

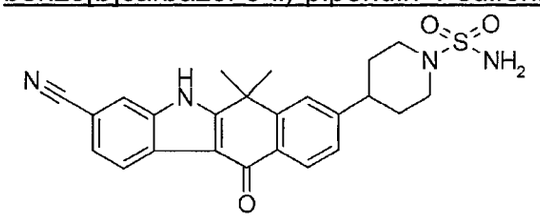
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

[0326]

[Ejemplo 173]

Compuesto B4-3-2

amida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B4-3-1.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78 (1 H, s), 8. 29 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 14 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 97 (1 H, s), 7. 76 (1 H, s), 7. 55 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 41 (1 H, d, 7. 9 Hz), 6. 79 (2 H, s), 3. 63 (2 H, d, 12. 2 Hz), 2. 80-2,73 (1 H, m), 2. 70-2. 64 (2 H, m), 1. 96-1. 93 (2 H, m), 1. 87-1. 81 (2 H, m), 1. 77 (6 H, s)

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

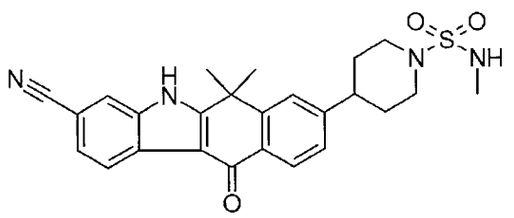
[0327]

[Ejemplo 174]

Compuesto B4-4

metilamida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico

214



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y metilamida del ácido 2-oxooxazolidin-3-sulfónico.

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

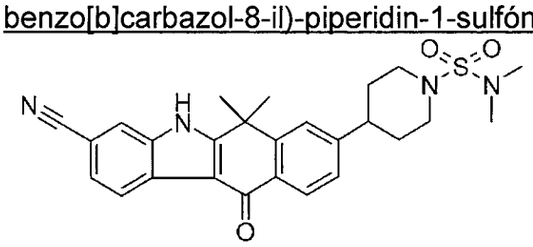
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[0328]

[Ejemplo 175]

Compuesto B4-5

dimetilamida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y cloruro de dimetilsulfamoilo.

LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

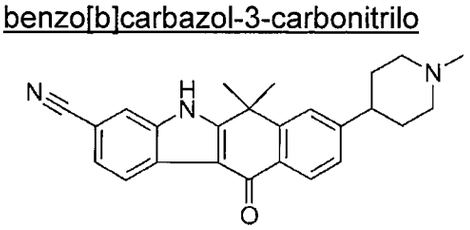
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis S)

[0329]

[Ejemplo 176]

Compuesto B4-6

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



215

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y yodometano.

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

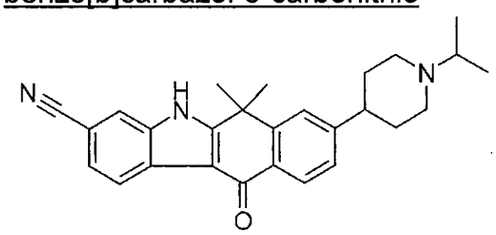
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis S)

[0330]

[Ejemplo 177]

Compuesto B4-7

8-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y acetona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 13 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 73 (1 H, s), 7. 61 (1H, d, 9. 1 Hz), 7. 39 (1 H, d, 9. 8 Hz), 2. 93 (2 H, d, 11. 0 Hz), 2. 77-2. 71 (1 H, m), 2. 67- 2. 62 (1 H, m), 2. 25 (2 H, t, 10. 1 Hz), 1,80-1. 73 (10 H, m), 1. 02 (6 H, d, 6. 7 Hz)

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

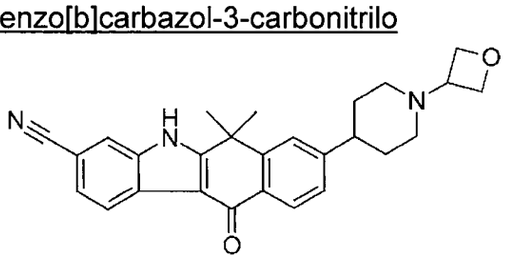
Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis S)

[0331]

[Ejemplo 178]

Compuesto B4-8

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B3-13-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 74 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 13 (1 H, d, 7,9 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 74 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, 9. 8 Hz), 7. 40 (1 H, d, 7. 9 Hz), 4. 56 (2 H, t, 6. 7 Hz), 4. 46 (2 H, t, 6. 1 Hz), 3,46-3. 39 (1 H, m), 2. 85-2. 82 (2 H, m), 2. 71-2. 64 (1 H, m), 1. 92-1. 86 (2 H, m), 1. 82-1. 79 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

Sal de ácido sulfúrico del Compuesto B4-8

Se disolvió 6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo a 80°C en una mezcla de 5 volúmenes de DMA y 1,4 volúmenes de ácido sulfúrico 2 M. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 15 volúmenes de acetona por goteo, y los sólidos precipitados se filtraron y se secó para obtener sal de ácido sulfúrico de 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 81 (1 H, s), 10. 26 (1 H, br. s), 8. 33 (1 H, d, 8. 3 Hz), 8. 21 (1 H, d, 8. 3 Hz), 8. 04 (1 H, s), 7. 75 (1 H, s), 7. 63 (1 H, d, 8. 3 Hz), 7. 41 (1 H, d, 8. 3 Hz), 4. 85-4. 70 (4 H, m), 4. 50-4. 40 (1 H, br. s), 3. 60-3. 00(6 H, br. m), 2. 20-2. 10 (2 H, m), 2. 05-1. 90 (2 H, m), 1. 79 (6 H, s)

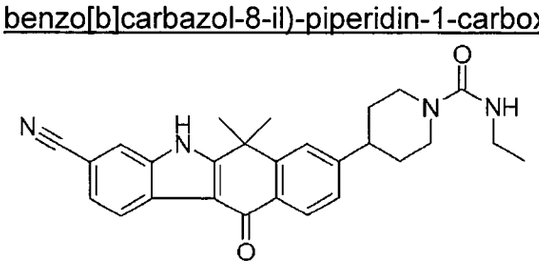
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[0332]

[Ejemplo 179]

Compuesto B4-9

<u>etilamida del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-carboxílico</u>



217

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B-3-13-2 y isocianato de etilo.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

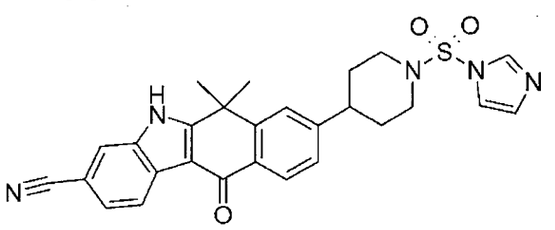
Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis S)

[0333]

[Ejemplo 180]

Compuesto B4-10

8-[1-(Imidazol-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el método revelado en Journal of Organic Chemistry, 2003, página 115, se hizo reaccionar 6,6-dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto B3-13-2, 10 mg, 0,027 mmol) con 3-(imidazol-1-sulfonil)-1-metil-3H-imidazol-1-io (19 mg, 2 eq.). Luego de eliminar el solvente, los residuos se purificaron mediante cromatografía líquida para obtener el compuesto del título (3 mg).

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

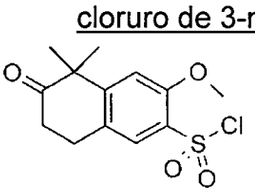
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis C)

[0334]

[Ejemplo 181]

Compuesto CC1

cloruro de 3-metoxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-sulfonilo



A la solución en diclorometano (2 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 200 mg, 0,980 mmol), se agregó ácido

21e

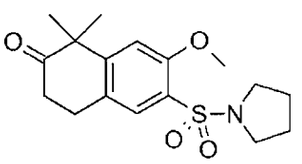
clorosulfónico (110 μl, 1,70 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. A la solución de la reacción, se agregó cloruro de oxalilo (297 μl, 3,0 eq.) y N,N-dimetilformamida (45 μl, 0,6 eq.) en tres porciones divididas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (295 mg). Debido a que la estructura del compuesto del título es inestable, su estructura se identificó en el siguiente paso.

[0335]

[Ejemplo 182]

Compuesto CC2-1

7-Metoxi-1,1-dimetil-6-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



La solución en THF (4 ml) de cloruro de 3-metoxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-sulfonilo (Compuesto CC1, 295 mg, 0,974 mmol) se enfrió a 0°C, y se agregó la solución en tetrafurano (1 ml) que combinaba pirrolidina (121 μl, 1,5 eq.) y trietilamina (272 μl, 2 eq.) por goteo allí a lo largo de 2 min. La mezcla se agitó a 0°C hasta que el Compuesto CC-1 desapareció. La solución de la reacción se agregó con agua destilada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de sal disódica de ácido etilendiamina tetraacético. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (246 mg, 75%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 76 (1 H, s), 6. 93 (1 H, s), 3. 95 (3 H, s), 3. 37-3. 46 (4H, m), 3. 09 (0. 0 H, t, J = 6. 9 Hz), 2. 69 (0. 0 H, t, J = 6. 9 Hz), 1. 82-1. 91 (4 H, m), 1. 47 (6 H, s)

LCMS: m/z 338 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,21 min (condición de análisis W)

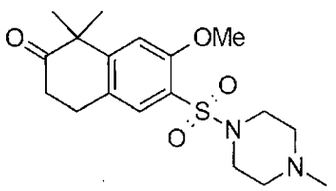
219

[0336]

[Ejemplo 183]

Compuesto CC2-2

7-Metoxi-1,1-dimetil-6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto CC2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC1 y N-metilpiperazina.

LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

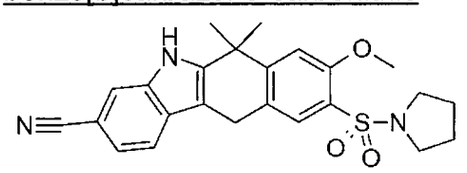
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis Y)

[0337]

[Ejemplo 184]

Compuesto CC3-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC2-1.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

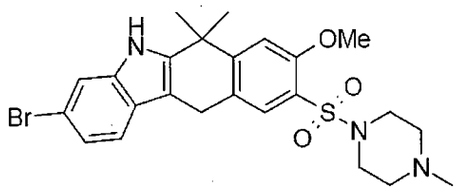
Tiempo de retención de HPLC: 3,76 min (condición de análisis W)

[0338]

[Ejemplo 185]

Compuesto CC3-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC2-2.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

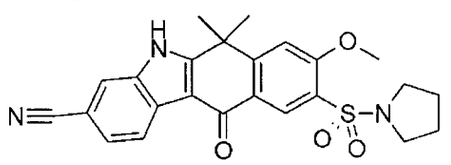
Tiempo de retención de HPLC: 2,99 min (condición de análisis Y)

[0339]

[Ejemplo 186]

Compuesto CC4-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC3-1.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 86 (1 H, s), 8. 60 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 60 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 4. 09 (3 H, s), 3. 21-3. 42 (4 H, m), 1. 72-1. 90 (10 H, m)

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

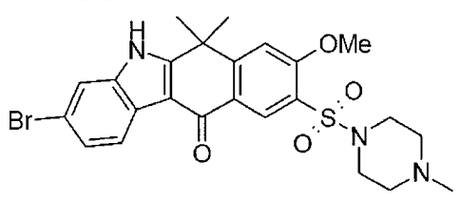
Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis W)

[0340]

[Ejemplo 187]

Compuesto CC4-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC3-2.

LCMS: m/z 532, 534 $[M+H]^+$

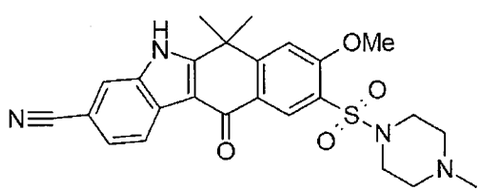
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

[0341]

[Ejemplo 188]

Compuesto CC-4-3

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC4-2.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

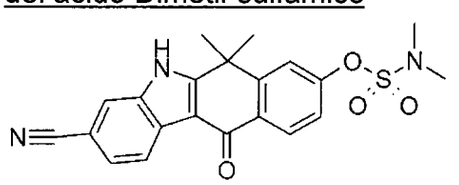
Tiempo de retención de HPLC: 1,93 min (condición de análisis U)

[0342]

[Ejemplo 189]

Compuesto C1-1

éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido Dimetil-sulfámico



Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto A6, 50 mg, 0,165 mmol) en DMF (1,5 ml), se agregó hidruro de sodio (13 mg, 2,0 eq.) y cloruro de dimetilsulfamoilo (0,02 ml, 1,2 eq.), y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se

retiró mediante filtración y los residuos se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto buscado (polvo blanco amarillento, 62 mg, 92%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 87 (1 H, s), 8. 40-8. 30 (2 H, m), 8. 05 (1 H, s), 7. 82 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 64 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 50 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 2,96 (6 H, s), 1. 81 (6 H, s)

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

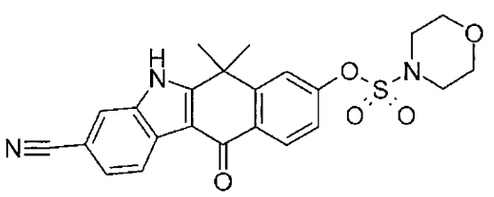
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[0343]

[Ejemplo 190]

Compuesto C1-2

éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido morfolin-4-sulfónico



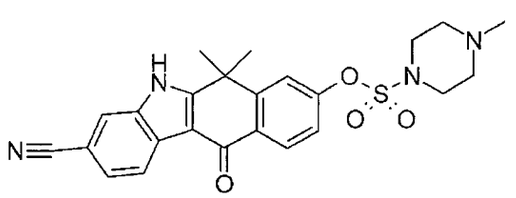
De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-17, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto A6 y Compuesto A8-18-0.

[0344]

[Ejemplo 191]

Compuesto C1-4

éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido 4-Metil-piperazin-1-sulfónico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-17, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto A6 y Compuesto A8-19-0.

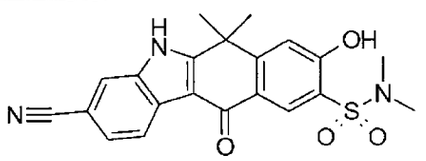
[0345]

223

[Ejemplo 192]

Compuesto C2-1

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



A éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido dimetil-sulfámico (Compuesto C1-1, 250 mg, 0,610 mmol), se agregó cloruro de aluminio (1,0 M, solución en nitrometano (1,8 ml, 3,0 eq.)) y la mezcla se agitó a 160°C por 10 min bajo irradiación con microondas. Se agregó agua a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto buscado (polvo blanco amarillento, 99 mg, 40%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78 (1 H, s), 11. 72 (1 H, s), 8. 50 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 62 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 25 (1 H, s), 2. 80 (6 H, s), 1. 75 (6 H, s).

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

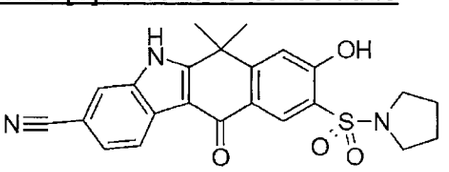
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis S)

[0346]

[Ejemplo 193]

Compuesto C2-2

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC4-1.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

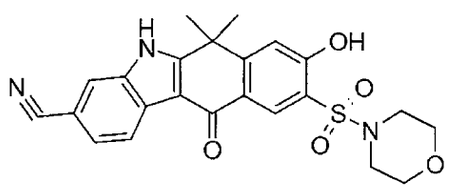
Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis W)

[0347]

[Ejemplo 194]

Compuesto C2-3

8-Hidroxi-6,6-dimetil-9-(morfolin-4-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto C2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C1-2.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

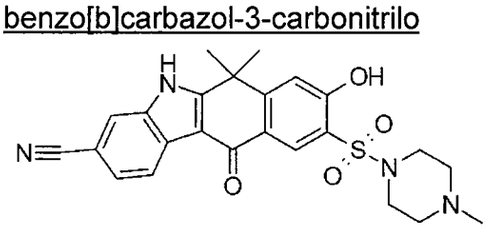
Tiempo de retención de HPLC: 1,89 min (condición de análisis S)

[0348]

[Ejemplo 195]

Compuesto C2-4

8-Hidroxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto CC4-3.

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

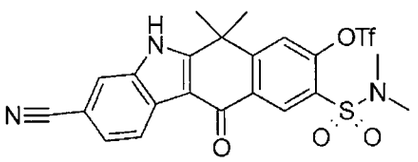
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[0349]

[Ejemplo 196]

Compuesto C3-1

éster 3-ciano-9-dimetilsulfamoil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido Trifluoro-metansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 13. 05 (1 H, s), 8. 67 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 06 (2 H, m), 7. 67 (1 H, dd, J = 7. 9, 1. 3 Hz), 2. 79 (6 H, s), 1. 84 (6 H, s).

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

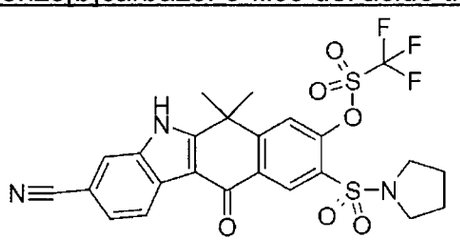
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[0350]

[Ejemplo 197]

Compuesto C3-2

éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-2.

LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$

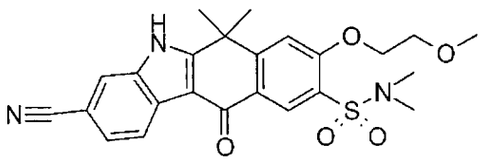
Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min (condición de análisis W)

[0351]

[Ejemplo 198]

Compuesto C4-1

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(2-metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y 1-bromo-2-metoxi-etano.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) σppm□ 12. 8(s, 1H), 8. 58 (s, 1 H), 8. 31 (d, 1 H, J=8. 4 Hz), 8. 03 (s, 1 H), 7. 62 (m, 2 H), 4. 47 (m, 2H), 3. 75 (m, 2 H), 3. 32 (s, 3 H), 2. 27 (s, 6 H), 1. 83 (s, 6 H)

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

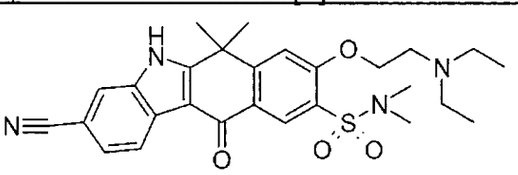
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis U)

[0352]

[Ejemplo 199]

Compuesto C4-2

dimetilamida del ácido 3-Ciano-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 57 (1 H, s), 8. 29 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 70-7. 60 (2 H, m), 4. 37 (2 H, t, J = 6. 3 Hz), 2. 84 (2 H, m), 2. 80 (6 H, s), 2. 64-2. 53 (4 H, m), 1. 83 (6 H, s), 0. 98 (6 H, t, J = 7. 1 Hz).

LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis S)

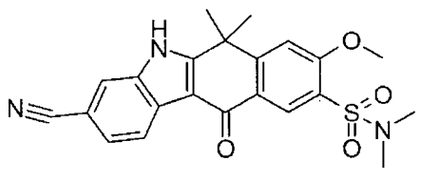
[0353]

[Ejemplo 200]

Compuesto C4-3

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico

227



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y yodometano.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

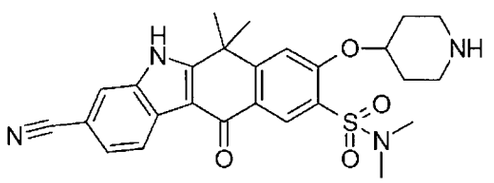
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis S)

[0354]

[Ejemplo 201]

Compuesto C4-4

dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1 y Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y éster tert-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

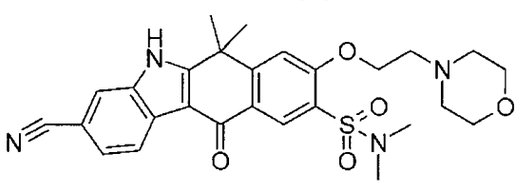
Tiempo de retención de HPLC: 1,49 min (condición de análisis S)

[0355]

[Ejemplo 202]

Compuesto C4-5

dimetilamida del ácido 3-Ciano-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



228

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y 2-morfolin-4-il-etanol.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

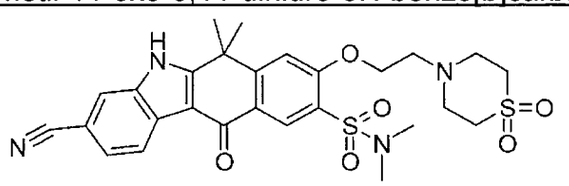
Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (condición de análisis S)

[0356]

[Ejemplo 203]

Compuesto C4-6

dimetilamida del ácido 3-Ciano-8-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etanol.

LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

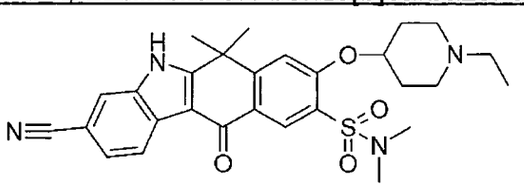
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis S)

[0357]

[Ejemplo 204]

Compuesto C4-7

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(1-etil-piperidin-4-ilo oxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-1 y 1-etil-piperidin-4-ol.

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

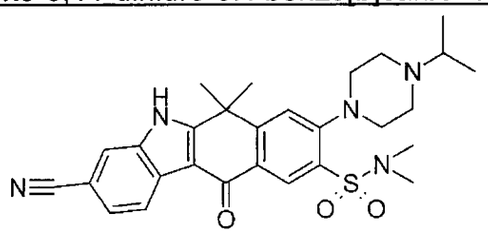
229

[0358]

[Ejemplo 205]

Compuesto C4-8

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C3-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 61 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 04 (1 H, s), 7. 87 (1 H, s), 7. 62 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 8 Hz), 3. 17-3. 06 (2 H, m), 2. 75-2. 70 (6 H, s), 2. 67-2. 58 (2 H, m), 1. 81 (6 H, s), 1. 02(6 H, d, J = 6. 4 Hz).

LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

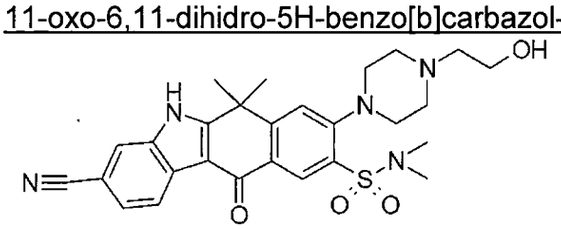
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[0359]

[Ejemplo 206]

Compuesto C4-9

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C3-1 y 2-piperazin-1-il-etanol.

LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

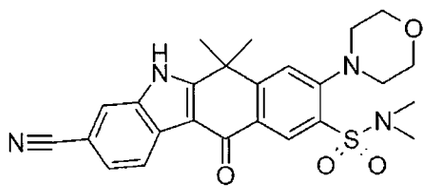
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[0360]

[Ejemplo 207]

Compuesto C4-10

dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C3-1 y morfolina.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

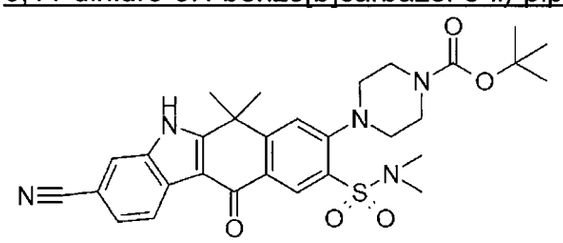
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis S)

[0361]

[Ejemplo 208]

Compuesto C4-11

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-9-dimetilsulfamoil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C3-1 y éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 578 $[M+H]^+$

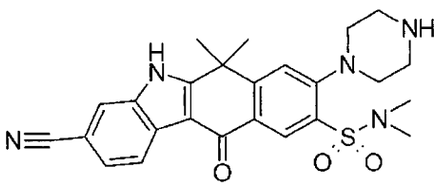
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

[0362]

[Ejemplo 209]

Compuesto C4-12

dimetilamida de ácido 3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir de C4-11.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 78 (1 H, s), 8. 39 (1 H, dd, J = 8. 2, 0. 7 Hz), 7. 88 (1 H, m), 7. 75 (1. 1 H, s), 7. 55 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 5 Hz), 3. 15 (4 H, m), 3. 04 (4 H, m), 2. 82 (s, 6 H), 1. 85 (6 H, s)

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

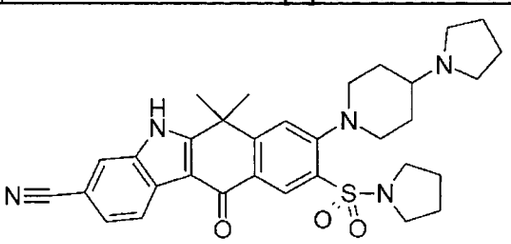
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[0363]

[Ejemplo 210]

Compuesto C4-13

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(pirrolidin-1-sulfonil)-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C3-2 y 4-(1-pirrolidil)-piperidina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 83 (1 H, s), 8. 64 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 8. 2 Hz), 8. 03 (1 H, s), 7. 80 (1 H, s), 7. 63 (1 H, d, 8. 2 Hz), 2. 87-2. 94 (4 H, m), 1. 94-1. 99 (4 H, m), 1. 80 (6 H, s), 1. 58-1. 76 (10 H, m)

LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$

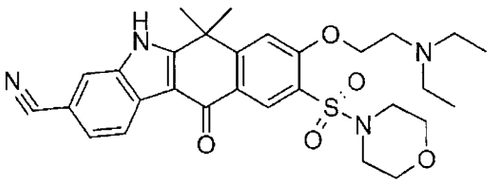
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis W)

[0364]

[Ejemplo 211]

Compuesto C4-14

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-9-(morfolin-4-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-3.

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

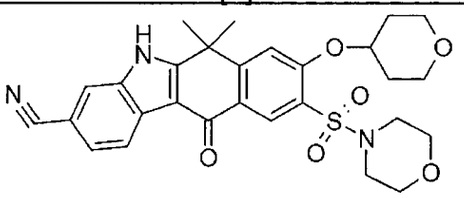
Tiempo de retención de HPLC: 1,46 min (condición de análisis S)

[0365]

[Ejemplo 212]

Compuesto C4-15

6,6-Dimetil-9-(morfolin-4-sulfonil)-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-3 y tetrahidropiran-4-ol.

LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

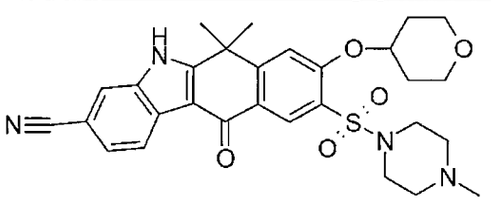
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis S)

[0366]

[Ejemplo 213]

Compuesto C4-16

6,6-Dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto C2-4 y tetrahidropiran-4-ol.

LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

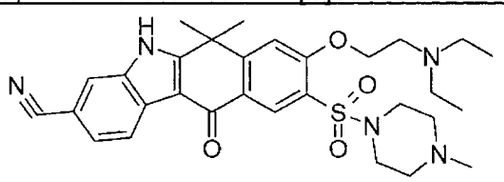
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[0367]

[Ejemplo 214]

Compuesto C4-17

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto buscado se preparó a partir del Compuesto C2-3.

LCMS: m/z 564 $[M+H]^+$

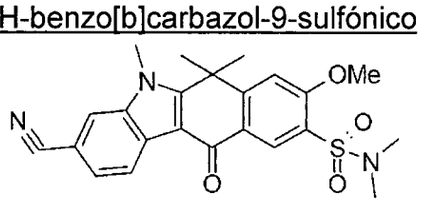
Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis S)

[0368]

[Ejemplo 215]

Compuesto C5

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-metoxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto C4-3.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis S)

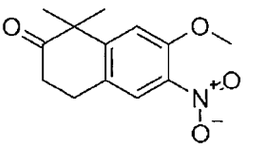
[0369]

[Ejemplo 216]

234

Compuesto D0-1-1

7-Metoxi-1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió nitrato de tetrabutilamonio (2,47 g, 1,07 eq.) en diclorometano, y se agregó con anhídrido trifluorometansulfónico (1,33 ml, 1,07 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hr, se agregó DCM solución de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 1,55 g, 7,59 mmol), y luego se agitó a 0°C por 2 hr y 30 min. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido amarillo pálido, 1,144 g, 60%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 7. 79 (1 H, s), 7. 28 (1 H, s), 3. 95 (3 H, s), 3. 06 (2 H, t, J = 6. 9 Hz), 2. 64 (2 H, t, J = 6. 9 Hz), 1. 41 (6 H, s).

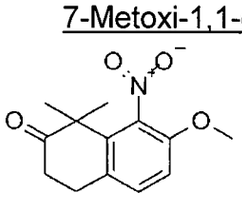
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis S)

[0370]

[Ejemplo 217]

Compuesto D0-1-2

7-Metoxi-1,1-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto D0-1-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 7. 44 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 23 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 3. 84 (3 H, s), 3. 07 (2 H, t, J = 6. 9 Hz), 2. 65 (2 H, t, J = 6. 9 Hz), 1. 35 (6 H, s)

Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

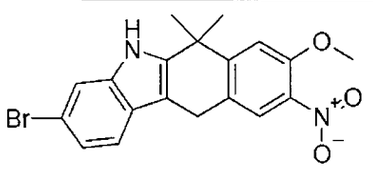
235

[0371]

[Ejemplo 218]

Compuesto D0-2-1

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-1-1.

LCMS: m/z 401,403 $[M+H]^+$

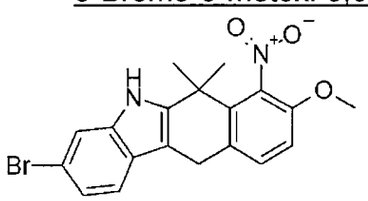
Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis S)

[0372]

[Ejemplo 219]

Compuesto D0-2-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-1-2.

LCMS: m/z 401, 403 $[M+H]^+$

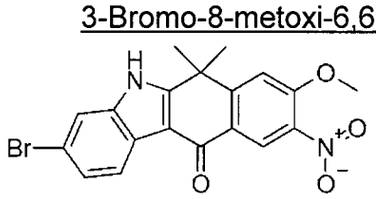
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis S)

[0373]

[Ejemplo 220]

Compuesto D0-3-1

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-2-1.

LCMS: m/z 415, 417 $[M+H]^+$

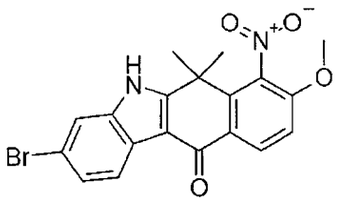
Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis S)

[0374]

[Ejemplo 221]

Compuesto D0-3-2

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-2-2.

LCMS: m/z 415, 417 $[M+H]^+$

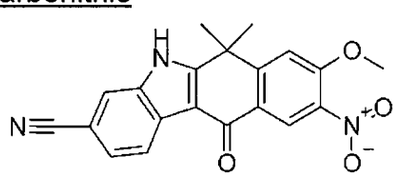
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis S)

[0375]

[Ejemplo 222]

Compuesto D0-4-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-3-1.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

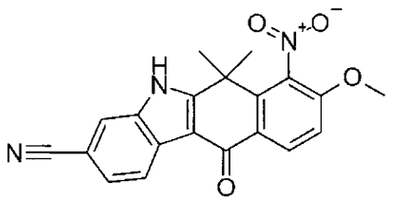
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

[0376]

[Ejemplo 223]

Compuesto D0-4-2

8-Metoxi-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-3-2.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

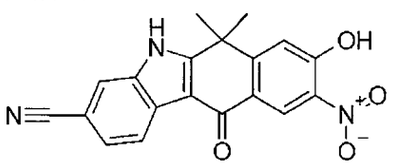
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis S)

[0377]

[Ejemplo 224]

Compuesto D0-5-1

8-Hidroxi-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-4-1.

LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

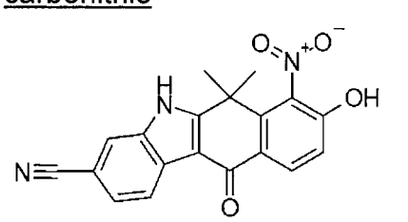
Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis S)

[0378]

[Ejemplo 225]

Compuesto D0-5-2

8-Hidroxi-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-4-2.

LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

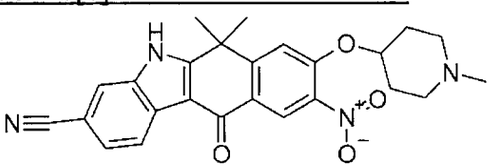
Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

[0379]

[Ejemplo 226]

Compuesto D1

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilo oxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D0-5-1 y 1-metilpiperidin-4-ol.

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

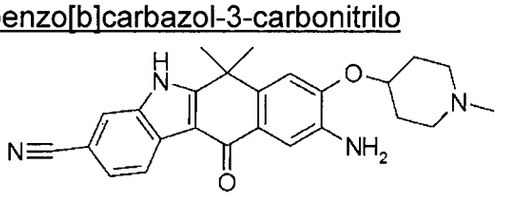
Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (condición de análisis S)

[0380]

[Ejemplo 227]

Compuesto D2

9-Amino-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilo oxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto D1, 83 mg, 0,19 mmol) en etanol, se agregó solución acuosa de acetato de amonio y solución acuosa de cloruro de titanio (III), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 min. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 60 mg, 78%).

239

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 61 (1 H, br. s), 8. 28-8. 34 (1 H, m), 7. 94-8. 00 (1 H, m), 7. 57 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 46 (1 H, s), 7. 19 (1 H, s), 4. 93 (1. 8 H, s), 4. 65 (1. 0 H, s), 4. 06-4. 15 (1 H, m), 3. 34 (5. 7 H, s), 3. 16-3. 18 (2 H, m), 2. 55-2. 67 (2 H, m), 2. 17-2. 33 (5 H, m), 1. 89-2. 07 (2H, m), 1. 65-1. 81 (8 H, m)

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

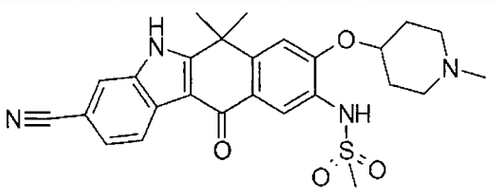
Tiempo de retención de HPLC: 1,12 min (condición de análisis S)

[0381]

[Ejemplo 228]

Compuesto D3-1

N-[3-Ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-metansulfonamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D2 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

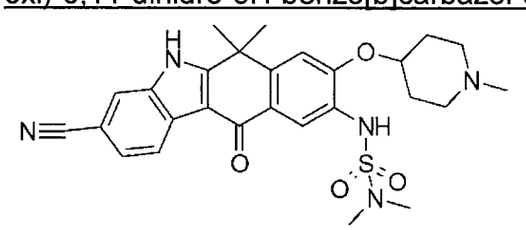
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[0382]

[Ejemplo 229]

Compuesto D3-2

dimetilamida del ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1-metilpiperidin-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



240

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D2 y cloruro de dimetilsulfamoilo.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 34-8. 42 (2. 0H, m), 7. 85 (1. 0 H, s), 7. 47-7. 58 (1. 0 H, m), 7. 32 (1. 0 H, s), 4. 73-4. 89 (1 H, m), 2,75-2. 91 (8 H, m), 2. 38-2. 52 (2 H, m), 2. 34 (3 H, s), 2. 06-2. 21 (2 H, m), 1. 87-2. 05 (2 H, m), 1. 80 (6 H, s).

LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

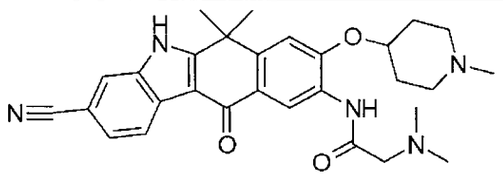
Tiempo de retención de HPLC: 1,66 min (condición de análisis S)

[0383]

[Ejemplo 230]

Compuesto D3-3

N-[3-Ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-2-dimetilamino-acetamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto D2 y N,N-dimetilglicina.

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

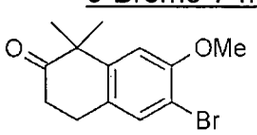
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[0384]

[Ejemplo 231]

Compuesto E1

6-Bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,0 g, 9,791 mmol) en CH_3CN (40 ml), se agregó NBS (1,92 g, 1,1 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2,5 hr. La solución de la reacción se

241

agregó a agua (40 ml), y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (polvo blanco, 2,55 g, 92%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 36 (1 H, s), 6. 84 (1 H, s), 3. 91 (3 H, s), 3. 02 (2 H, t, J = 6. 8 Hz), 2. 66 (2 H, t, J = 6. 8 Hz), 1. 42 (6 H, s).

LCMS: m/z 283, 285 $[M+H]^+$

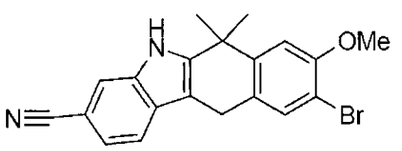
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

[0385]

[Ejemplo 232]

Compuesto E2-1

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1, 7,89 g, 27,85 mmol) y 3-hidrazino-benzonitrilo (4,45 g, 1,2 eq.) en TFA (250 ml), y se agitó a 100°C por 2 hr. Se retiró TFA bajo presión reducida y los residuos se agregaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (500 ml), seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se agregaron con acetato de etilo. Luego de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó mediante filtración (Compuesto E2-2). El material filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla con E2-2 (polvo blanco amarillento, 2,65 g).

LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis S)

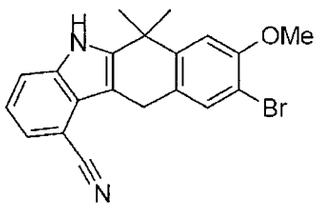
[0386]

[Ejemplo 233]

Compuesto E2-2

242

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto E2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 11. 70 (1 H, s), 7. 69 (1 H, dd, J = 8. 1, 0. 8 Hz), 7. 55 (1 H, s), 7. 48 (1 H, dd, J = 7. 4, 0. 8 Hz), 7. 27 (1 H, s), 7. 22 (1 H, dd, J = 8. 1, 7. 4 Hz), 4. 23 (2 H, s), 3. 91 (3 H, s), 1. 70 (6 H, s).

LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,92 min (condición de análisis S)

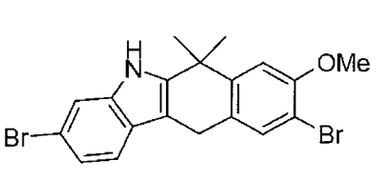
[0387]

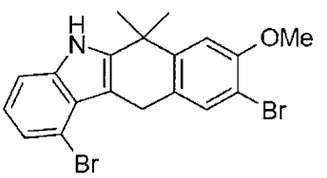
[Ejemplo 234]

Compuesto E2-3, Compuesto E2-4

3,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

1,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol





Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título (como una mezcla) a partir del Compuesto E1.

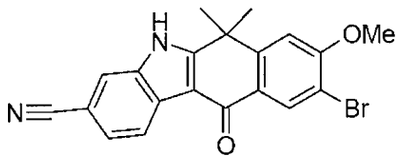
[0388]

[Ejemplo 235]

Compuesto E3-1-1

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

243



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 82 (1 H, s), 8. 30 (2 H, s+d), 8. 03 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 49 (1 H, s), 4,04 (3 H, s), 1. 81 (6 H, s).

LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

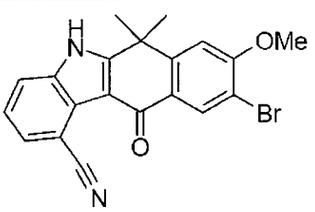
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis S)

[0389]

[Ejemplo 236]

Compuesto E3-1-2

9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto E3-1-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 84 (1 H, s), 8. 31 (1 H, s), 7. 86 (1 H, dd, J = 8. 2, 0. 9 Hz), 7. 70 (1 H, d, J = 7. 1 Hz), 7. 47 (1 H, s), 7. 43 (1 H, t, J = 7. 8 Hz), 4. 04 (3 H, s), 1. 81 (6 H, s).

LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

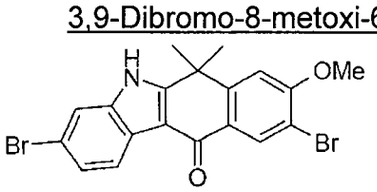
Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis S)

[0390]

[Ejemplo 237]

Compuesto E3-1-3

3,9-Dibromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E2-3 y Compuesto E2-4 (mezcla).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 42 (1 H, s), 8. 28 (1 H, s), 8. 09 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 68 (1 H, d, J = 1. 6 Hz), 7. 47 (1 H, s), 7. 39 (1 H, dd, J = 8. 3, 1. 7 Hz), 4. 03 (3 H, s), 1. 78 (6 H, s).

LCMS: m/z 448, 450, 452 $[M+H]^+$

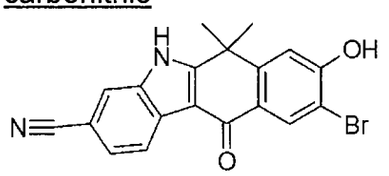
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis S)

[0391]

[Ejemplo 238]

Compuesto E3-2

9-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 1,0 g, 2,53 mmol) se disolvió en NMP (10 ml), se agregó NaOMe (683 mg, 5 eq.) y 1-dodecantiol (3,0 ml, 5 eq.), y se agitó a 160°C por 1 hr. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se agregaron con MeOH, y el sólido restante luego de la disolución se filtró para obtener el compuesto del título (polvo amarillo, 1,88 g, 65%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, s), 11. 13 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 31 (1 H, dd, J = 7. 9, 2. 4 Hz), 8. 25 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7. 28 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 1. 74 (6H, s).

LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

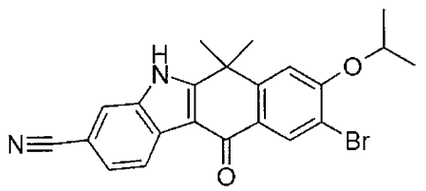
[0392]

245

[Ejemplo 239]

Compuesto E3-3

9-Bromo-8-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-2 y 2-bromopropano.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, s), 8. 29 (2 H, s+d), 8. 01 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 50 (1 H, s), 5. 03 (1 H, m), 1. 79 (6 H, s), 1. 36 (6 H, d, J = 5. 9 Hz).

LCMS: m/z 423, 425 $[M+H]^+$

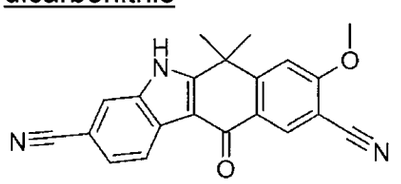
Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis S)

[0393]

[Ejemplo 240]

Compuesto E4-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 88 (1 H, br. s), 8. 43 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 05 (1 H, d, J = 0. 5 Hz), 7. 65-7. 62 (2 H, m), 4. 11 (3 H, s), 1. 84 (6 H, s).

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis S)

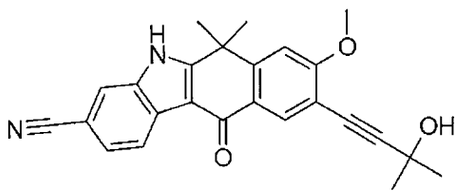
[0394]

246

[Ejemplo 241]

Compuesto E4-2-1

9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II) (1,64 mg, 0,05 eq.), XPhos (9,05 mg, 0,15 eq.), carbonato de cesio (185 mg, 4,5 eq.) y 3-metil-1-butin-1-ol (18,6 μl, 1,5 eq.) en acetonitrilo y se agitó a 85°C por 2 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante HPLC para obtener el compuesto del título (sólido marrón, 21,3 mg, 42%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 11 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 57 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 40 (1 H, s), 5. 50 (1 H, s), 3. 95 (3 H, s), 2. 54 (1 H, s), 1. 79 (6 H, s), 1. 49 (6 H, s).

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

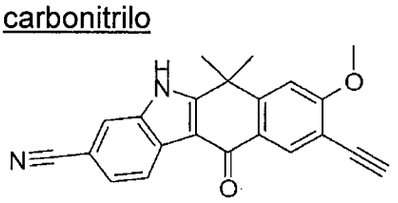
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[0395]

[Ejemplo 242]

Compuesto E4-2-2

9-Etinil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2-1, 21,3 mg, 0,05 mmol) y hidruro de sodio (3,2 mg, 1,5 eq.) en THF, y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. Se agregó agua a la solución de la reacción y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante HPLC para obtener el compuesto del título (sólido marrón, 9,6 mg, 31%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 26 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 16 (1 H, s), 7. 97 (1 H, s), 7. 53 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 41 (1 H, s), 4. 32 (1 H, s), 4. 00 (3 H, s), 1. 79 (6 H, s).

LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

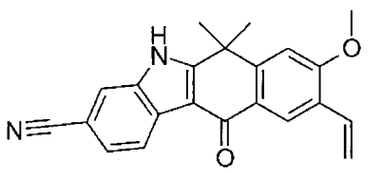
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

[0396]

[Ejemplo 243]

Compuesto E4-3

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), complejo dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1 : 1) (10,3 mg, 0,1 eq.), TEA (53 μl, 3 eq.) y viniltrifluoroborato de potasio (51 mg, 3 eq.) en n-propanol y la mezcla se agitó a 60°C por 5 días. La solución de la reacción se agregó a agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (polvo marrón, 25 mg, 19%).

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

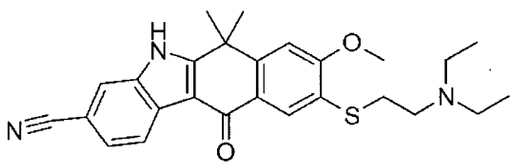
Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis S)

[0397]

[Ejemplo 244]

Compuesto E4-4

9-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1.

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

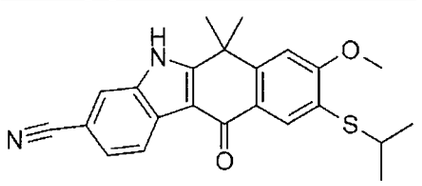
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[0398]

[Ejemplo 245]

Compuesto E4-5

9-Isopropilsulfanil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1 y sal de sodio de propan-2-tiol.

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis U)

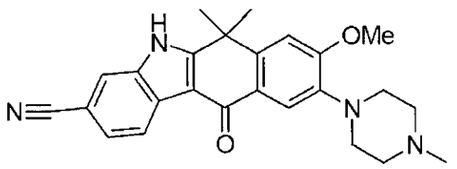
[0399]

[Ejemplo 246]

Compuesto E4-6

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

249



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1 y 1-metilpiperazina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 25 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 93 (1 H, s), 7. 65 (1 H, s), 7. 50 (1 H, d, J = 6. 8 Hz), 7. 25 (1 H, s), 3. 93 (3 H, s), 3. 02 (4 H, br), 2. 22 (3 H, s), 1. 73 (6 H, s).

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

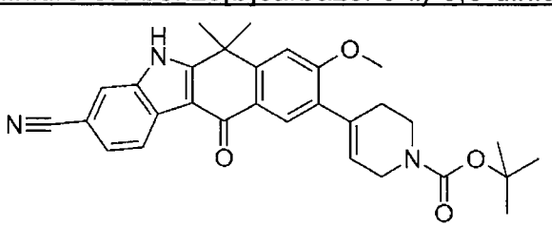
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis U)

[0400]

[Ejemplo 247]

Compuesto E4-7-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



A 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E3-1-1, 300 mg, 0,759 mmol), éster tert-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (282 mg, 0,911 mmol, 1,2 eq.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (241 mg, 2,28 mmol, 3,0 eq.), se agregaron DME (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se sometió a presión reducida bajo tratamiento de ultrasonicación, luego de lo cual se hizo pasar gas nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces y luego se desgasificó. La mezcla se agitó a 80°C por 80 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se agitó adicionalmente a 80°C por 20 min. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó con agua y acetato de etilo.

250

Los materiales insolubles se filtraron a través de Celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración, seguido por concentración bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo (polvo gris).

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

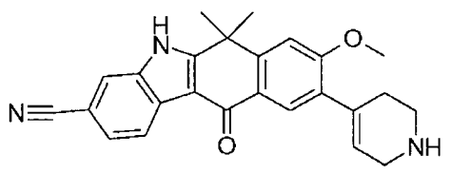
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis S)

[0401]

[Ejemplo 248]

Compuesto E4-7-2

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B4-4-1.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

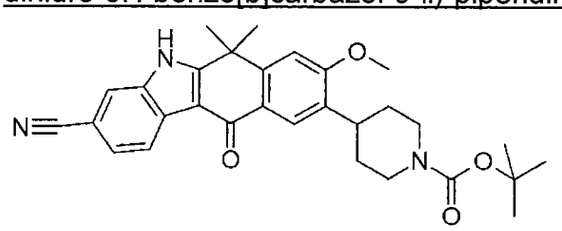
Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[0402]

[Ejemplo 249]

Compuesto E4-8-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B4-7-1.

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min (condición de análisis W)

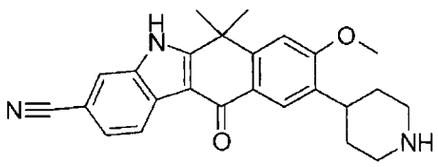
251

[0403]

[Ejemplo 250]

Compuesto E4-8-2

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto B4-8-1.

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

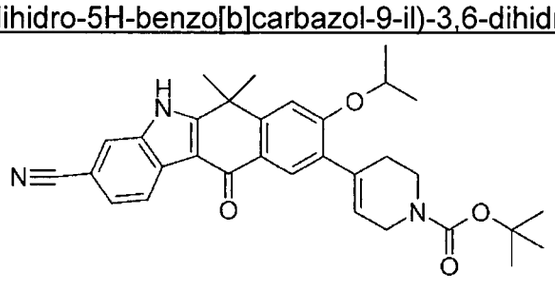
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

[0404]

[Ejemplo 251]

Compuesto E4-9-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-8-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-3.

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

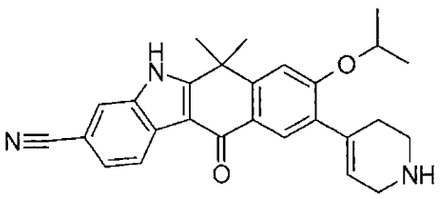
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis S)

[0405]

[Ejemplo 252]

Compuesto E4-9-2

8-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-9-1.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

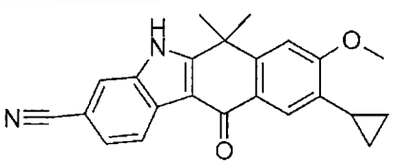
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[0406]

[Ejemplo 253]

Compuesto E4-10

9-Ciclopropil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

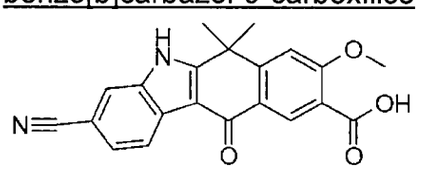
Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis S)

[0407]

[Ejemplo 254]

Compuesto E4-11

ácido 3-Ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-28, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-1-1.

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

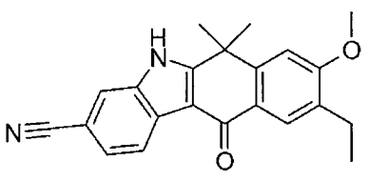
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

[0408]

[Ejemplo 255]

Compuesto E5-1

9-Etil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



La suspensión en acetato de etilo de 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-3, 25 mg, 0,07 mmol) y paladio sobre carbono (25 mg) se agitaron a temperatura ambiente por 1 hr bajo atmósfera de hidrógeno. La solución de la reacción se filtró a través de Celite. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 3,2 mg, 13%).

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

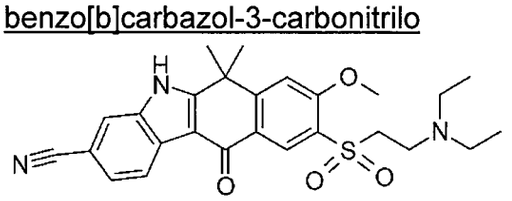
Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis S)

[0409]

[Ejemplo 256]

Compuesto E5-2

9-(2-Dietilamino-etansulfonil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-4.

LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

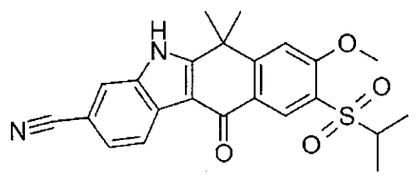
[0410]

254

[Ejemplo 257]

Compuesto E5-3

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(propan-2-sulfonil)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-5.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

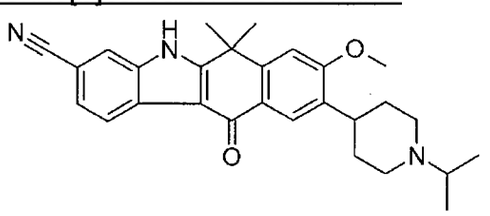
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis U)

[0411]

[Ejemplo 258]

Compuesto E5-4

9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-8-2 y acetona.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

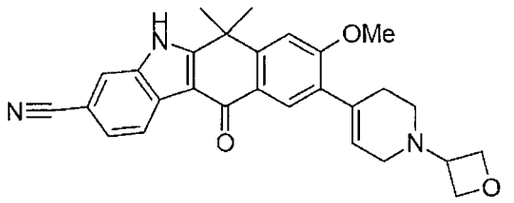
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

[0412]

[Ejemplo 259]

Compuesto E5-5

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-7-2 y oxetan-3-ona.

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

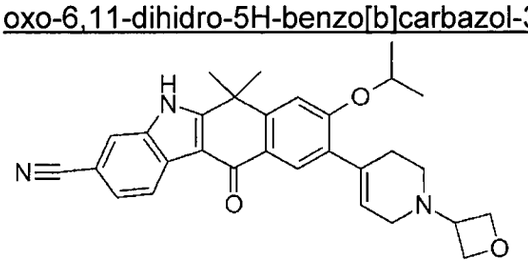
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[0413]

[Ejemplo 260]

Compuesto E5-6

8-Isopropoxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-9-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 71 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 94 (1 H, s), 7. 58 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 33 (1 H, s), 5. 84 (1. 0 H, m), 4. 95 (1 H, m), 4. 56 (4 H, dt, J = 17. 4, 6. 3 Hz), 3. 56 (1 H, m), 3. 01 (2 H, br), 1. 78 (6 H, s), 1. 34 (6 H, d, J = 5. 9 Hz).

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

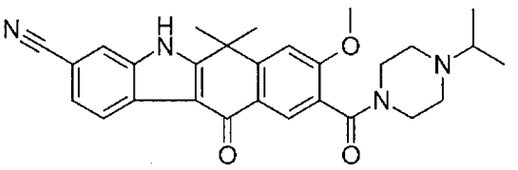
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[0414]

[Ejemplo 261]

Compuesto E5-7

9-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-11 y 1-isopropilpiperazina.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

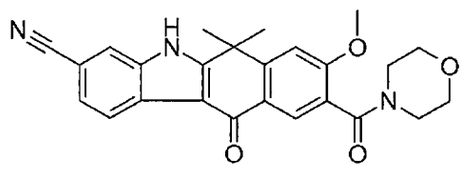
Tiempo de retención de HPLC: 1,18 min (condición de análisis S)

[0415]

[Ejemplo 262]

Compuesto E5-8

8-Metoxi-6,6-dimetil-9-(morfolin-4-carbonil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-15, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E4-11 y morfolina.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

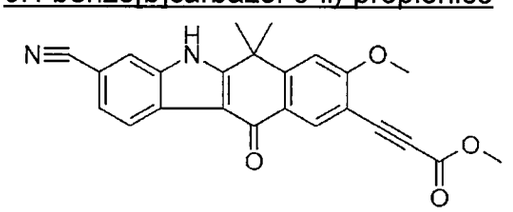
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

[0416]

[Ejemplo 263]

Compuesto E6-1

éster metílico del ácido (3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico



A la mezcla de 9-etinil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2, 27 mg, 0,079 mmol), cloruro de

paladio (II) (2,0 mg, 0,14 eq.), cloruro de cobre (II) (25,0 mg, 2,2 eq.), y acetato de sodio (14,1 mg, 2,13 eq.), se agregó metanol (1,5 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo y los materiales insolubles se retiraron por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la filtración y concentración bajo presión reducida se lavaron con diclorometano para obtener el compuesto del título (13,9 mg, 44%).

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

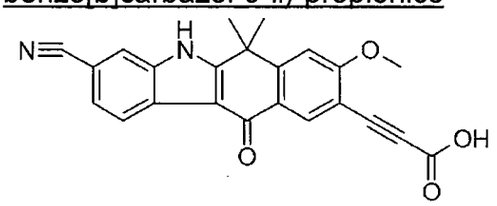
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis F)

[0417]

[Ejemplo 264]

Compuesto E6-2

ácido (3-Ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico



Se disolvió éster metílico del ácido (3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiónico (Compuesto E6-1, 15,2 mg, 0,038 mmol) en una mezcla de solventes de metanol (1,5 ml) y THF (0,5 ml), se agregó solución acuosa 2 N de hidróxido de potasio (5 gotas), y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico 0,5 N a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los sólidos obtenidos luego de la filtración y concentración bajo presión reducida se lavaron con diclorometano y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 9,6 mg, 66%).

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

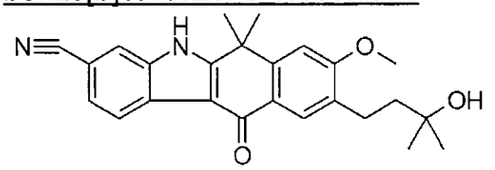
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis F)

[0418]

[Ejemplo 265]

Compuesto E6-3

9-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



se disolvió 9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto E4-2-1, 21,0 mg, 0,0527 mmol) en etanol (15 ml) y N,N-dimetilacetamida (2 ml), se agregó Pd/C al 10% (6,7 mg), y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La solución de la reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se diluyeron con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo amarillo, 16,9 mg, 80%).

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

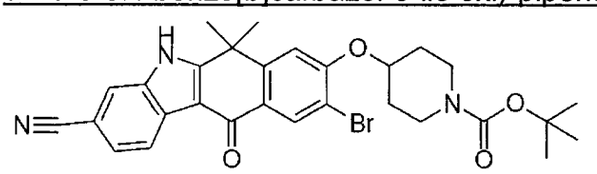
Tiempo de retención de HPLC: 5,39 min (condición de análisis H)

[0419]

[Ejemplo 266]

Compuesto F1-1

éster tert-butílico del ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo oxi)-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-2 y éster tert-butílico del ácido 4-trifluorometansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 564, 566 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,30 min (condición de análisis S)

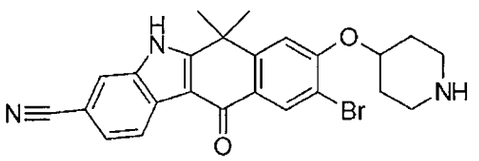
259

[0420]

[Ejemplo 267]

Compuesto F1-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F1-1.

LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

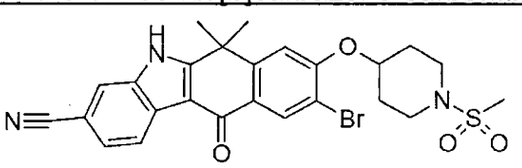
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[0421]

[Ejemplo 268]

Compuesto F1-3

9-Bromo-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilo oxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F1-2 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 542, 544 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

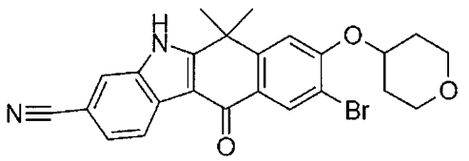
[0422]

[Ejemplo 269]

Compuesto F1-4

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

260



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-2 y tetrahidropiran-4-ol.

LCMS: m/z 465, 467 $[M+H]^+$

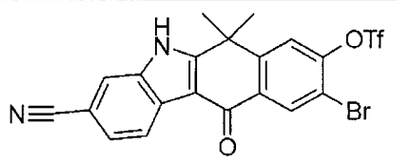
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis S)

[0423]

[Ejemplo 270]

Compuesto F2

éster 9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E3-2.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 99 (1 H, s), 8. 51 (1 H, s), 8. 31 (1 H, dd, J = 8. 2, 0. 7 Hz), 8. 17 (1 H, s), 8. 07 (1 H, s), 7. 67 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 1. 81 (6 H, s).

LCMS: m/z 513, 515 $[M+H]^+$

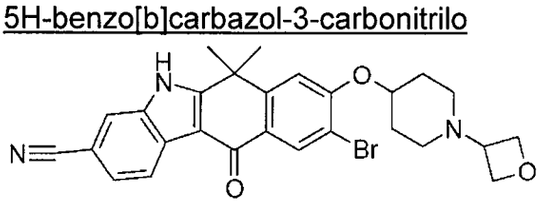
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis S)

[0424]

[Ejemplo 271]

Compuesto F3-1

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



261

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F1-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29(1 H, d, 8 Hz), 8. 29(1 H, s), 8. 01(1 H, s), 7. 60(1 H, d, 8 Hz), 7. 55(1 H, s), 5. 00-4. 95(1 H, m), 4. 55(2 H, dd, 8, 8 Hz), 4. 44(2 H, dd, 8, 8 Hz), 2. 52-2. 46(1 H, m), 2. 33-2. 29(2 H, m), 1. 96-1. 94(2 H, m), 1. 79(8 H, br. s)

LCMS: m/z 519, 521 $[M+H]^+$

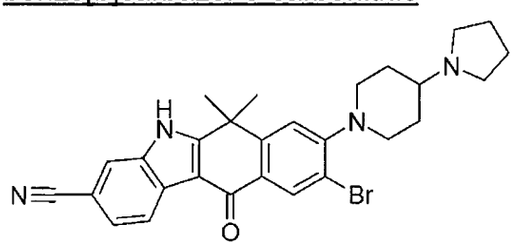
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis W)

[0425]

[Ejemplo 272]

Compuesto F3-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 517, 519 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis S)

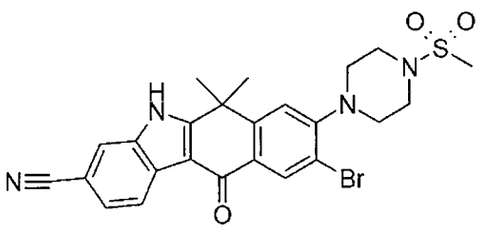
[0426]

[Ejemplo 273]

Compuesto F3-3

9-Bromo-8-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

262



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y 1-metansulfonilpiperazina.

LCMS: m/z 527, 529 $[M+H]^+$

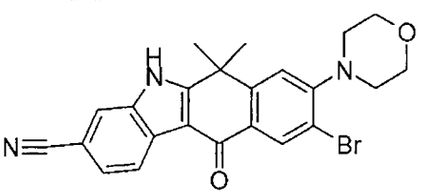
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis S)

[0427]

[Ejemplo 274]

Compuesto F3-4

9-Bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y morfolina.

LCMS: m/z 450, 452 $[M+H]^+$

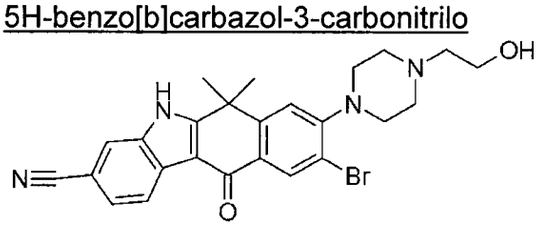
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis S)

[0428]

[Ejemplo 275]

Compuesto F3-5

9-Bromo-8-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



263

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y 2-piperazin-1-iletanol.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 26 (2. 0 H, s+d), 7. 97 (1 H, s), 7. 54 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 43 (1 H, s), 4. 45 (1 H, t, J = 5. 4 Hz), 3. 55 (2 H, q, J = 5. 8 Hz), 3. 17 (4 H, br), 2. 66 (2 H, br), 1. 76 (6 H, s).

LCMS: m/z 493, 495 $[M+H]^+$

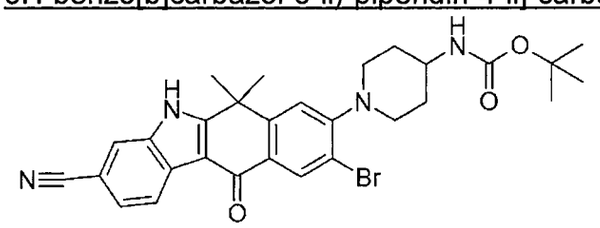
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[0429]

[Ejemplo 276]

Compuesto F3-6-1

éster tert-butílico del ácido [1-(9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y éster tert-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico.

LCMS: m/z 563, 565 $[M+H]^+$

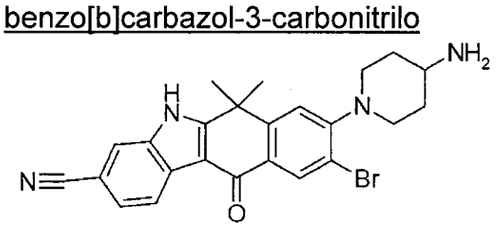
Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis S)

[0430]

[Ejemplo 277]

Compuesto F3-6-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-6-1.

LCMS: m/z 463, 465 $[M+H]^+$

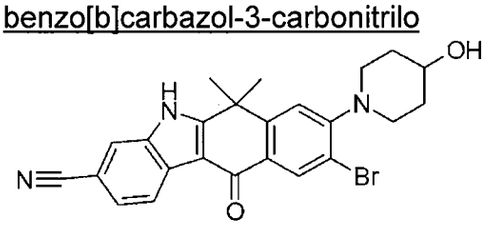
Tiempo de retención de HPLC: 1,47 min (condición de análisis S)

[0431]

[Ejemplo 278]

Compuesto F3-7

9-Bromo-8-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y piperidin-4-ol.

LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

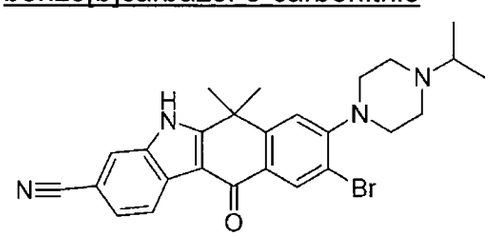
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis S)

[0432]

[Ejemplo 279]

Compuesto F3-8

9-Bromo-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y 1-isopropilpiperazina.

LCMS: m/z 491, 493 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,58 min (condición de análisis S)

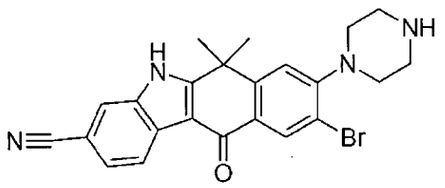
[0433]

265

[Ejemplo 280]

Compuesto F3-9

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y piperazina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ□ 8. 30-8. 24 (2 H, m), 8. 00 (1 H, s), 7. 63-7. 58 (1 H, m), 7. 37 (1 H, s), 3. 10-3. 01 (4 H, m), 2. 91-2. 85 (4 H, m), 1. 76 (6 H, s)

LCMS: m/z 449, 451 $[M+H]^+$

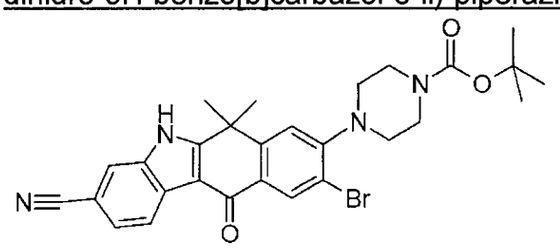
Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[0434]

[Ejemplo 281]

Compuesto F3-10

éster tert-butílico del ácido 4-(9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 549, 551 $[M+H]^+$

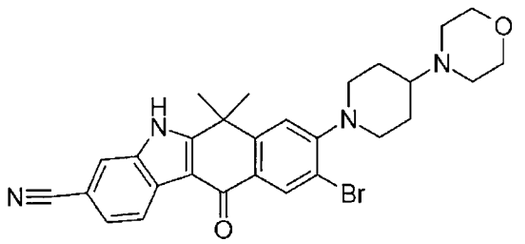
Tiempo de retención de HPLC: 4,61 min (condición de análisis W)

[0435]

[Ejemplo 282]

Compuesto F3-11

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F2 y 4-piperidin-4-ilmorfolina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ□ 8. 30-8. 24 (2 H, m), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 42 (1 H, s), 3. 66-3. 45 (6 H, m), 2. 80 (2 H, t, J = 11. 1 Hz), 2. 38-2. 28 (1 H, m), 1,96-1. 87 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 66-1. 56 (2 H, m)

LCMS: m/z 533, 535 $[M+H]^+$

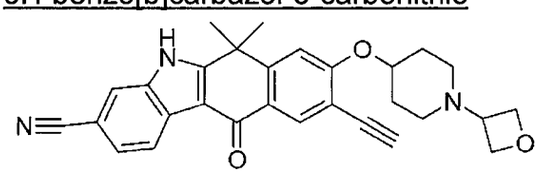
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[0436]

[Ejemplo 283]

Compuesto F4-1-1

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-1.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□8. 30(1 H, d, 8 Hz), 8. 17(1 H, s), 8. 01(1 H, s), 7. 60(1 H, d, 8 Hz), 7. 50(1 H, s), 4. 87-4. 83(1 H, m), 4. 55(2 H, dd, 4, 4 Hz), 4. 45(2 H, dd, 4, 4 Hz), 3. 44(1 H, ddd, 4, 4, 4 Hz), 2. 33-2. 24(2 H, m), 1. 99-1. 91(2 H, m), 1. 78(8 H, br. s)

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

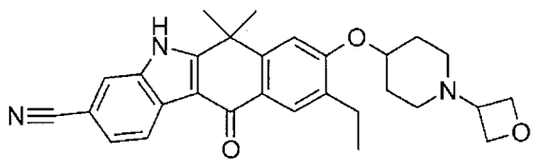
[0437]

267

[Ejemplo 284]

Compuesto F4-1-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-1-1.

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

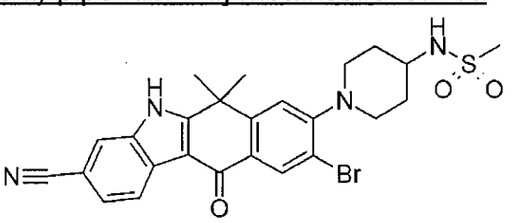
Tiempo de retención de HPLC: 2,74 min (condición de análisis W)

[0438]

[Ejemplo 285]

Compuesto F4-2

N-[1-(9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metansulfonamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-6-2 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 541, 543 $[M+H]^+$

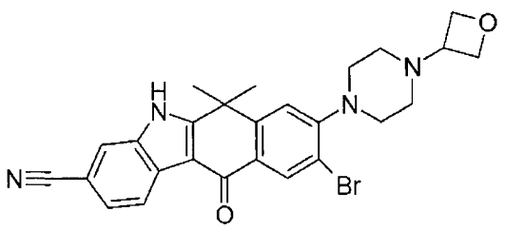
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis S)

[0439]

[Ejemplo 286]

Compuesto F4-3

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y 1-oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 83 (1 H, br. s), 8. 31-8. 32 (1 H, m), 8. 27-8. 29 (1 H, m), 8. 01-8. 04 (1 H, m), 7. 59-7. 64 (1 H, m), 7. 48 (1 H, s), 4. 59 (2 H, dd, J = 6. 3, 6,3 Hz), 4. 48 (2 H, dd, J = 6. 3, 6. 3 Hz), 3. 52 (1 H, t, J = 6. 3 Hz), 3. 12-3. 25 (4 H, m), 2. 44-2. 54 (4 H, m), 1. 78 (6 H, s).

LCMS: m/z 505, 507 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto F4-3

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se agregó con DMSO y ácido clorhídrico 6 N (1,05 eq.) y se disolvió allí. Luego de secar por congelación, la la cristalización se llevó a cabo usando etanol con 25% de agua para obtener monosal de ácido clorhídrico de 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 91 (1 H, br.s), 11. 70(1 H, br. s), 8. 32-8. 29(2 H, m), 8. 04(1 H, s), 7. 64-7. 62(1 H, m), 7. 52(1 H, s), 4. 89-4. 62(4 H, br. m), 3. 66-3. 39(1 H, m), 3. 31-3. 05(8 H, br. m), 1. 81 (6 H, s)

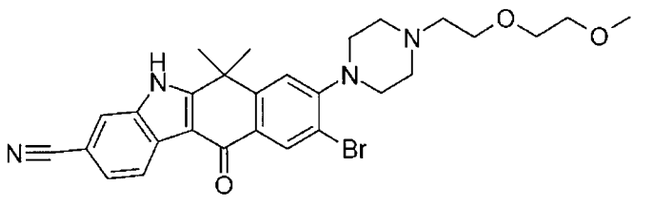
LCMS: m/z 505, 507 $[M+H]^+$

[0440]

[Ejemplo 287]

Compuesto F4-4

9-Bromo-8-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano.

LCMS: m/z 551, 553 $[M+H]^+$

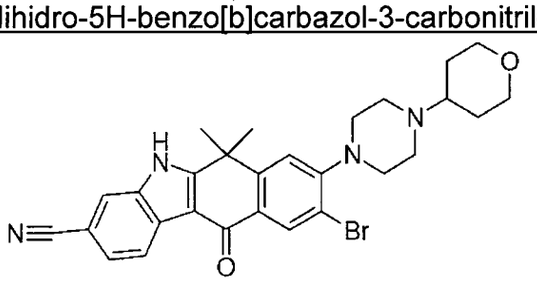
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[0441]

[Ejemplo 288]

Compuesto F4-5

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y tetrahidropiran-4-ona.

LCMS: m/z 533, 535 $[M+H]^+$

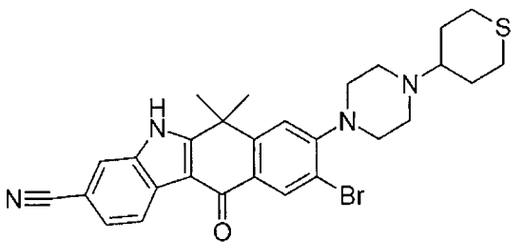
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[0442]

[Ejemplo 289]

Compuesto F4-6

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y tetrahidrotiopiran-4-ona.

LCMS: m/z 549, 551 $[M+H]^+$

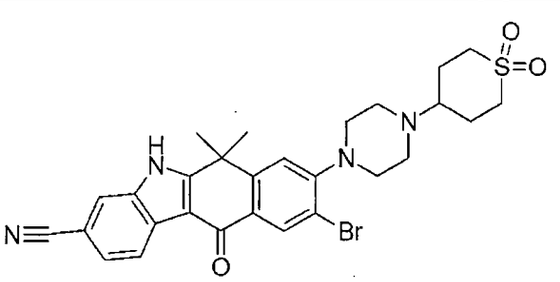
Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis W)

[0443]

[Ejemplo 290]

Compuesto F4-7

9-Bromo-8-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-8, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-6.

LCMS: m/z 581, 583 $[M+H]^+$

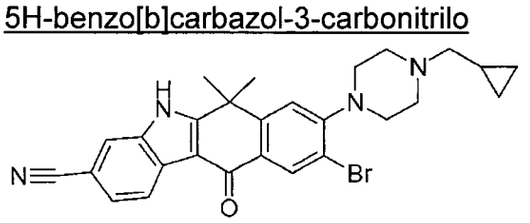
Tiempo de retención de HPLC: 2,66 min (condición de análisis W)

[0444]

[Ejemplo 291]

Compuesto F4-8

9-Bromo-8-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y bromometilciclopropano.

LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

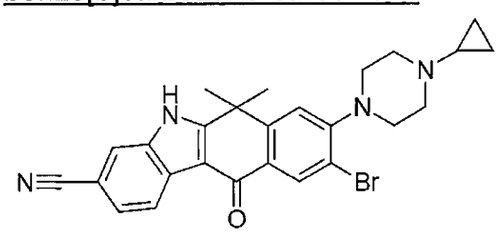
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis W)

[0445]

[Ejemplo 292]

Compuesto F4-9

9-Bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 22-8. 30 (2 H, m), 8. 00 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 43 (1 H, s), 3. 30(1 H, d, J = 5. 8 Hz), 3. 11 (4 H, s), 2. 75 (4 H, s), 1. 75 (6H, s), 0. 47 (2 H, d, J = 5. 8 Hz), 0. 34 (2H, d, J = 5. 8 Hz)

LCMS: m/z 489, 491 $[M+H]^+$

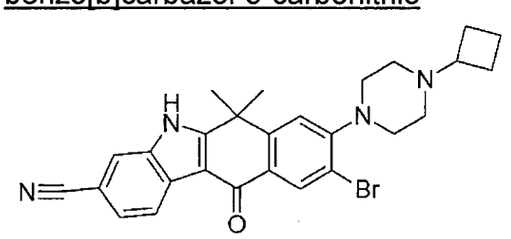
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis S)

[0446]

[Ejemplo 293]

Compuesto F4-10

9-Bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-9 y ciclobutanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 23-8. 29 (2 H, m), 8. 00 (1 H, s), 7. 55 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 45 (1 H, s), 4. 04-4. 15 (1 H, m), 3. 10-3. 20 (4 H, m), 2. 39-2. 48 (4 H, m), 1. 97-2. 06 (2 H, m), 1. 78-1. 88 (2 H, m), 1. 77 (6 H, s), 1. 61-1. 72 (2 H, m)

LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

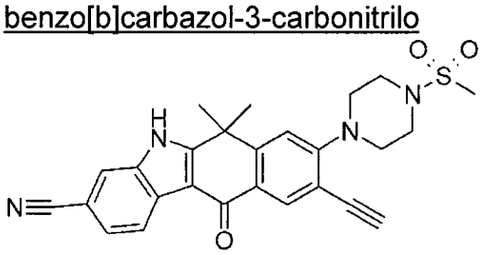
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis W)

[0447]

[Ejemplo 294]

Compuesto F5-1

9-Etinil-8-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78 (1 H, s), 8. 31 (1 H, dd, J = 8. 1, 0. 7 Hz), 8. 19 (1 H, s), 8. 02 (1 H, dd, J = 1. 4, 0. 7 Hz), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 33 (1 H, s), 4. 55 (1 H, s), 3. 43 (4 H, br), 2. 98 (3 H, s), 1. 79 (6 H, s).

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

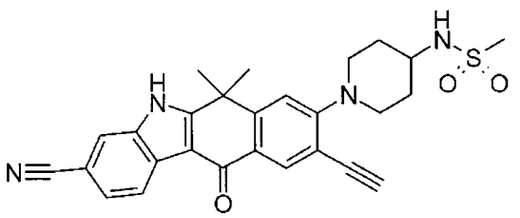
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

[0448]

[Ejemplo 295]

Compuesto F5-2

N-[1-(3-Ciano-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metansulfonamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 98 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 15 (1 H, s), 8. 02 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 23 (2 H, s+d), 4. 55 (1 H, s), 3. 79 (2 H, brd), 2. 95 (4 H, br), 1. 96 (2 H, brd), 1,78 (3 H, s), 1. 65 (2 H, brd).

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

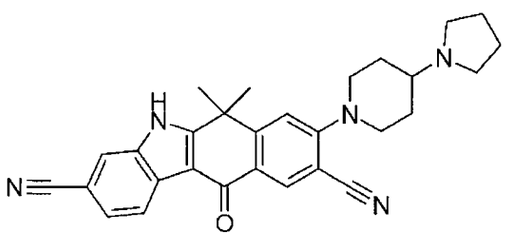
Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

[0449]

[Ejemplo 296]

Compuesto F5-3

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto buscado se preparó a partir del Compuesto F3-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 33 (1 H, d, J = 1. 3 Hz), 8. 27 (1 H, dd, J = 7. 7, 1. 3 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 57 (1 H, d, J = 7. 7 Hz), 7. 40 (1 H, s), 3. 74 (2 H, m), 3. 19-3,33 (1 H, m), 2. 98-3. 12 (2 H, m), 2. 35-2. 62 (2 H, m), 2. 11-2. 29 (2 H, m), 1. 89-2. 06 (2 H, m), 1. 78 (6 H, s), 1. 54-1. 70 (6 H, m).

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis S)

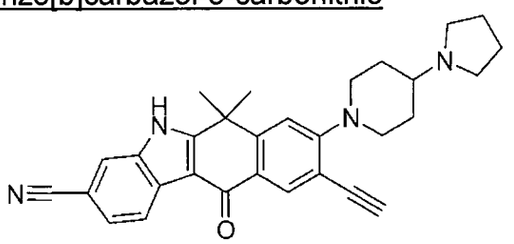
[0450]

[Ejemplo 297]

Compuesto F5-4

274

9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1 y Compuesto E4-2-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 14 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 58 (1 H, dd, J = 8. 1, 1. 3 Hz), 7. 24 (1H, s), 4. 50 (1 H, s), 3. 70-3. 83 (2 H, m), 3. 34-3. 48 (1 H, m), 2. 83-2. 98 (2 H, m), 2,45-2. 58 (2 H, m), 2. 10-2. 23 (2 H, m), 1. 90-2. 03 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 51-1. 74 (6 H, m).

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

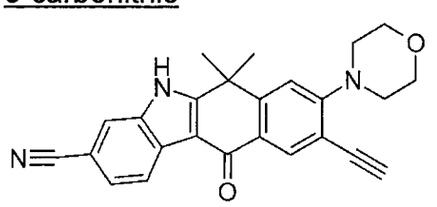
Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis S)

[0451]

[Ejemplo 298]

Compuesto F5-5

9-Etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1 y Compuesto E4-2-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 82 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 18 (1 H, s), 8. 02 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 28 (1 H, s), 4. 53 (1 H, s), 3. 80 (4 H, s), 3. 36 (4 H, s), 1. 79 (6 H, s).

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

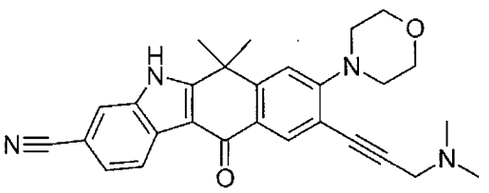
Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis S)

[0452]

[Ejemplo 299]

Compuesto F5-6

9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y 3-dimetilaminopropino

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 52 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 47 (1 H, s), 7. 76 (1 H, s), 7. 56 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 03 (1 H, s), 3. 92 (4 H, m), 3. 55 (2 H, s), 3. 39 (4 H, m), 2. 37 (6H, s), 1. 83 (6 H, s)

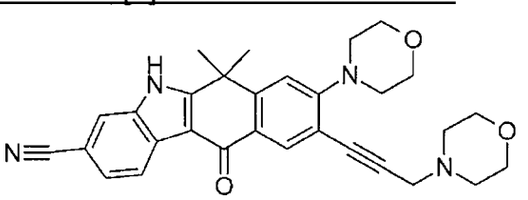
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

[0453]

[Ejemplo 300]

Compuesto F5-7

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A 9-bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto F3-4, 30 mg, 0,067 mmol), 3-bromopropino (0,01 ml, 0,13 mmol), morfolina (0,029 ml, 0,33 mmol), X-Phos (4,8 mg, 15% mol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (0,9 mg, 5% mol) y carbonato de cesio (87 mg, 0,27 mmol), acetonitrilo (2 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 80°C por 2 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró

mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto buscado (sólido marrón pálido, 18 mg, 64%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 14 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 27 (1 H, s), 3. 79 (4 H, m), 3. 64 (4 H, m), 3. 61 (2 H, s), 3. 33 (4 H, m), 2. 56 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s)

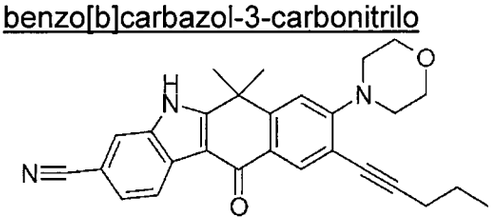
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[0454]

[Ejemplo 301]

Compuesto F5-8

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y 1-pentino.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

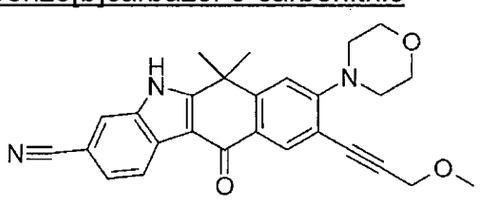
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis S)

[0455]

[Ejemplo 302]

Compuesto F5-9

9-(3-Metoxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y 3-metoxipropino

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 15 (1 H, s), 8. 01 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 28 (1 H, s), 4. 41 (2 H, s), 3. 79 (4 H, m), 3. 37 (3 H, s), 3. 34 (4 H, m), 1. 78 (6 H, s)

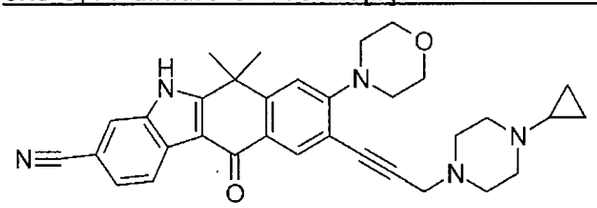
LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

[0456]

[Ejemplo 303]

Compuesto F5-10

9-[3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y 3-bromopropino y 4-ciclopropilpiperazina.

LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

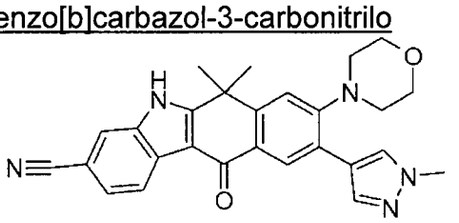
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[0457]

[Ejemplo 304]

Compuesto F5-11

6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 22 (1 H, s), 8. 09 (1 H, s), 7,99(1 H, s), 7. 95(1 H, s), 7. 56-7. 61(1 H, m), 7. 36(1 H, s), 3. 90(3 H, s), 3. 73(4 H, s), 2. 95(4 H, s), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

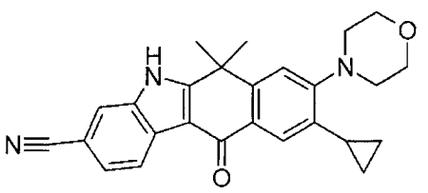
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis U)

[0458]

[Ejemplo 305]

Compuesto F5-12

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ□ 8. 45 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 83(2 H, m), 7. 54 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 20 (1 H, s), 3. 96 (4 H, m), 3,24 (4 H, m), 2. 25 (1 H, m), 1. 80 (6 H, s), 1. 09 (2 H, m), 0. 93 (2 H, m)

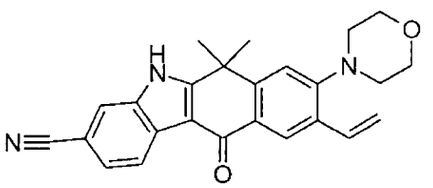
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

[0459]

[Ejemplo 306]

Compuesto F5-13

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-vinil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-24, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-4 y viniltrifluoroborato de potasio.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

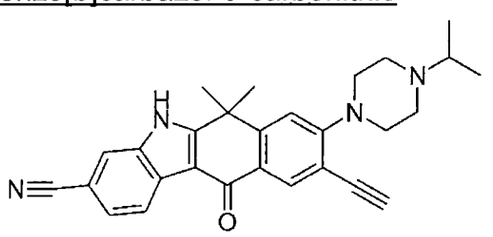
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis U)

[0460]

[Ejemplo 307]

Compuesto F5-14

9-Etinil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-8.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 73 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 8. 16 (1 H, d, J = 1. 2 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 25 (1 H, s), 4. 50 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 2. 72 (1 H, m), 2. 65 (4 H, s), 1. 78 (6 H, s), 1. 04 (6 H, d, J = 5. 5 Hz).

LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

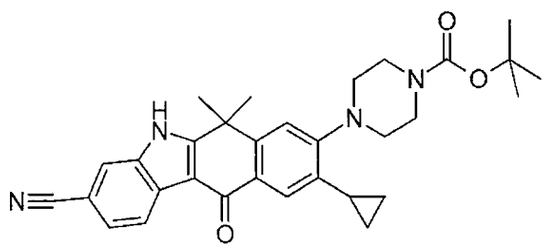
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

[0461]

[Ejemplo 308]

Compuesto F5-15-1

4-(3-Ciano-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-éster tert-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-10 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 55(1 H, s), 8. 28-8. 25(1 H, m), 7. 98-7. 95(1 H, m), 7. 62(1 H, s), 7. 32(1 H, s), 3. 56-3. 53(4 h, m), 3. 09-3. 07(4 H, m), 2. 22-2. 18(1 H, m), 1. 73(6 H, br s), 1. 44(9 H, s), 1. 08-1. 05(2 H, m), 0. 77-0. 76(2 H, m)

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

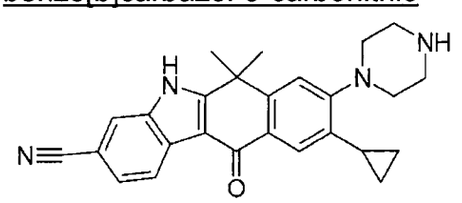
Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis W)

[0462]

[Ejemplo 309]

Compuesto F5-15-2

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-15-1.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

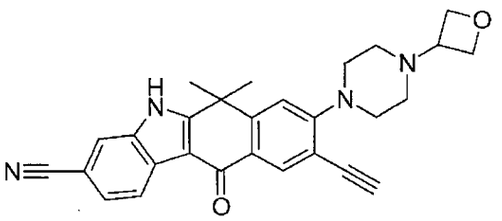
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[0463]

[Ejemplo 310]

Compuesto F5-16

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, br. s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 16 (1 H, s), 8. 02 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 3 Hz), 7. 27 (1 H, s), 4. 59 (2 H, dd, J = 6. 6, 6. 6 Hz), 4. 51 (1 H, s), 4. 49 (2 H, dd, J = 6. 6, 6. 6 Hz), 3. 51 (1 H, t, J = 6. 6 Hz), 3. 35-3. 43 (4 H, m), 2. 43-2. 50 (4H, s), 1. 78 (6 H, s).

LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

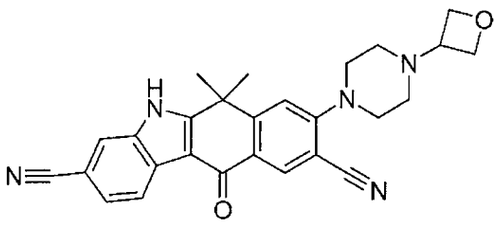
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis S)

[0464]

[Ejemplo 311]

Compuesto F5-17

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 84 (1 H, br. s), 8. 36 (1 H, s), 8. 32-8. 29 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 04 (1 H, s), 7. 65-7. 62 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 44 (1 H, s), 4. 62-4. 57 (2 H, m), 4. 52-4. 47 (2 H, m), 3. 81-3. 78 (2 H, t, 4. 61 Hz), 3. 57-3. 50 (1 H, m), 3. 43 (4 H, m) 2. 51 (4 H, m), 1. 80 (6 H, s)

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

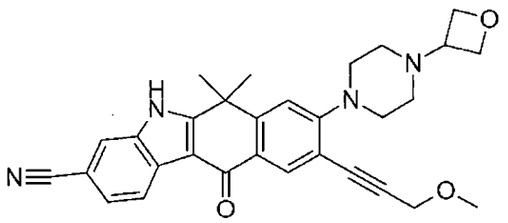
[0465]

[Ejemplo 312]

Compuesto F5-18

262

9-(3-Metoxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 3-metoxipropino

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 77 (1 H, br. s), 8. 32-8. 29 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 13 (1 H, s), 8. 01 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 27 (1 H, s), 4. 62-4. 57 (2 H, m), 4. 52-4. 47 (2 H, m), 4. 39 (2 H, s), 3. 53-3. 47 (1 H, m), 3. 38 (4 H, m), 3. 36 (3 H, s), 2. 51 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s)

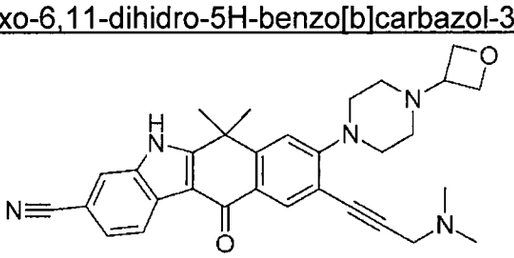
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[0466]

[Ejemplo 313]

Compuesto F5-19

9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y dimetil-prop-2-inilamina.

LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis S)

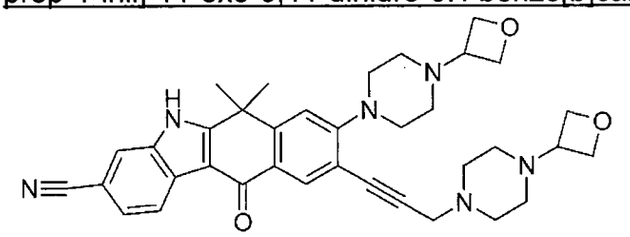
[0467]

[Ejemplo 314]

Compuesto F5-20

v03

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3, 3-bromopropino y 4-oxetan-3-il-piperazina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 30 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 12 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 26 (1 H, s), 4. 60-4. 42 (8 H, m), 3. 61 (2 H, s), 3. 60-3. 30 (6 H, m), 2. 60-2. 30 (12 H, m), 1. 77 (6 H, s)

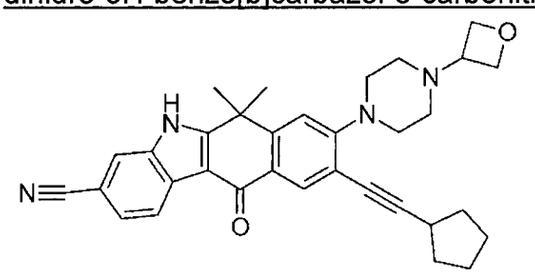
LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

[0468]

[Ejemplo 315]

Compuesto F5-21

9-Ciclopentiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-ilpiperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y ciclopentilacetileno.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

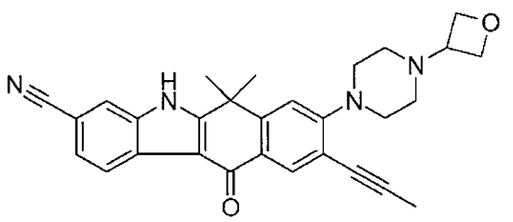
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

[0469]

[Ejemplo 316]

Compuesto F5-22

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y propino

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 37 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 18 (1 H, s), 7. 84 (1 H, s), 7. 53 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 19 (1 H, s), 4. 70-4. 77 (2 H, m), 4. 62-4. 68 (2 H, m), 3,57-3. 63 (1 H, m), 3. 38-3. 45 (4 H, m), 2. 54-2. 61 (4 H, m), 2. 10 (3 H, s), 1. 79 (6 H, s)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

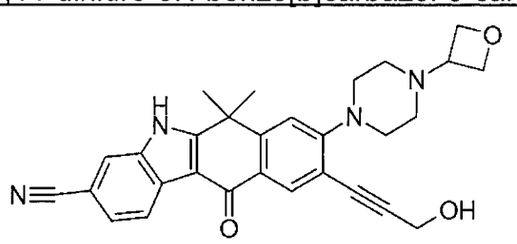
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[0470]

[Ejemplo 317]

Compuesto F5-23

9-(3-Hidroxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el complejo TMS del compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y trimetilprop-2-iniloxisilano. Mediante tratamiento del complejo TMS resultante con fluoruro de tertabutilamonio, se obtuvo el compuesto del título.

LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

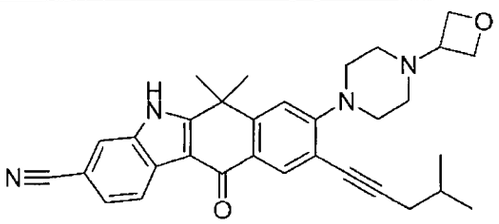
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[0471]

[Ejemplo 318]

Compuesto F5-24

6,6-Dimetil-9-(4-metil-pent-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 4-metilpent-1-ino.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, br. s), 8. 32-8. 29 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 08 (1 H, s), 8. 01 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, m), 7. 23 (1 H, s), 4. 61-4. 57 (2 H, m), 4. 51-4. 46 (2 H, m), 3. 51-3. 47 (1 H, m), 3. 37 (4 H, m), 2. 46 (4 H, m), 2. 41-2. 39 (2 H, d, 5. 94 Hz), 1. 92-1. 80 (1 H, m), 1. 77 (6 H, s), 1. 04 (3 H, s), 1. 01 (3 H, s)

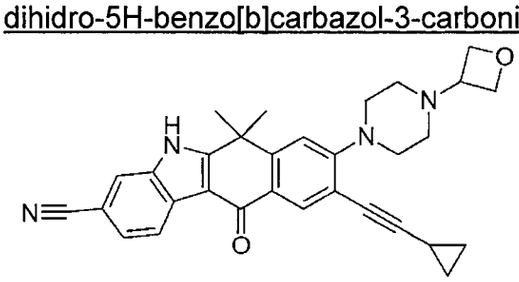
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

[0472]

[Ejemplo 319]

Compuesto F5-25

9-Ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y etinilciclopropano.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 74 (1 H, br. s), 8. 32-8. 29 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 05 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 62-7. 58 (1 H, m), 7. 21 (1 H, s), 4. 62-4. 57

(2 H, m), 4. 51-4. 47 (2 H, m), 3. 53-3. 48 (1 H, m), 3. 34 (4 H, m), 2. 46 (4 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 64-1. 58 (1 H, m), 0. 97-0. 89 (2 H, m), 0. 76-0. 70 (2 H, m)

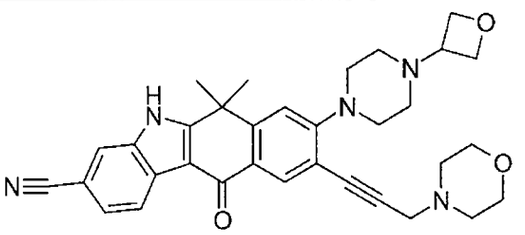
LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

[0473]

[Ejemplo 320]

Compuesto F5-26

6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3, 3-bromopropino y morfolina.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 13 (1 H, s), 8. 02 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 25 (1 H, s), 4. 61-4. 48 (4 H, m), 3. 64-3. 32 (11 H, m), 2. 60-2,40 (8 H, m), 1. 78 (6 H, s)

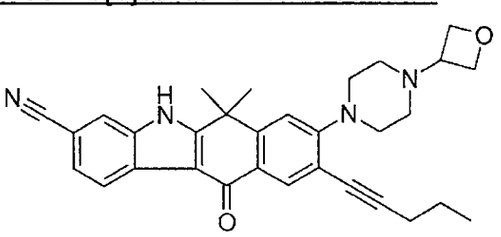
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

[0474]

[Ejemplo 321]

Compuesto F5-27

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 1-pentino.

207

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72 (1 H, br. s), 8. 28 (1 H, d, 8. 1 Hz), 8. 06 (1 H, s), 7. 98 (1 H, s), 7. 58 (1 H, d, 8. 1 Hz), 7,21 (1 H, s), 4. 60-4. 43 (4 H, m), 3. 53-3. 44 (1 H, m), 3. 39-3. 32 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 60-1. 53 (4 H, m), 1. 01 (3 H, t, 7. 3 Hz)

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

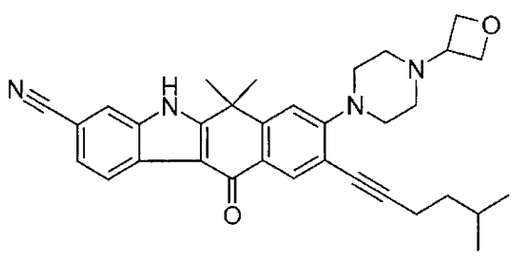
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[0475]

[Ejemplo 322]

Compuesto F5-28

6,6-Dimetil-9-(5-metil-hex-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 5-metilhex-1-ino.

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

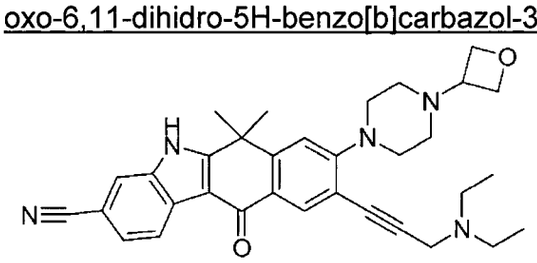
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis U)

[0476]

[Ejemplo 323]

Compuesto F5-29

9-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 3-dietilaminopropino

LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

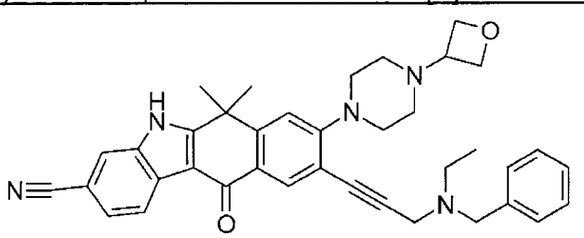
Tiempo de retención de HPLC: 1,13 min (condición de análisis S)

[0477]

[Ejemplo 324]

Compuesto F5-30

9-[3-(Bencil-etil-amino)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 3-bencil-3-etilaminopropino

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

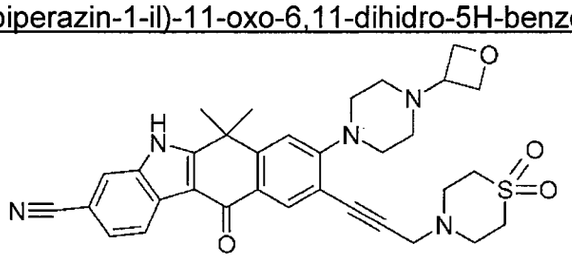
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[0478]

[Ejemplo 325]

Compuesto F5-31

9-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 3-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-propino

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

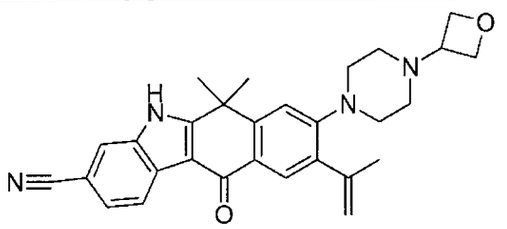
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

[0479]

[Ejemplo 326]

Compuesto F5-32

9-Isopropenil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ□ 8. 44 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 09 (1 H, s), 7. 83 (1 H, s), 7. 54 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 18 (1 H, s), 5. 24-5. 20 (2 H, m), 4. 81-4. 68 (4 H, m), 3. 66 (1 H, m), 3. 30 (4 H, m), 2. 57 (4 H, m), 2,21 (3 H, s), 1. 82 (6 H, s)

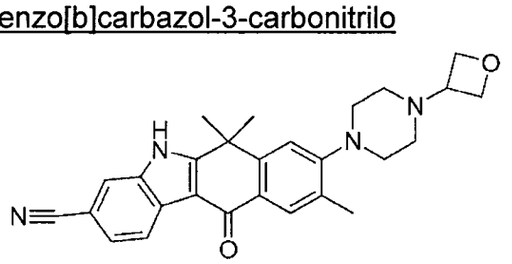
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

[0480]

[Ejemplo 327]

Compuesto F5-33

6,6,9-Trimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 71 (1 H, br. s), 8. 33-8. 31 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 97 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, m), 7. 32 (1 H, s), 4. 61-4. 57 (2 H, m), 4. 51-4. 47 (2 H, m), 3. 55-3. 49 (1 H, m), 3. 05 (4 H, m), 2. 47 (4 H, m), 2. 33 (3 H, s), 1. 76 (6 H, s)

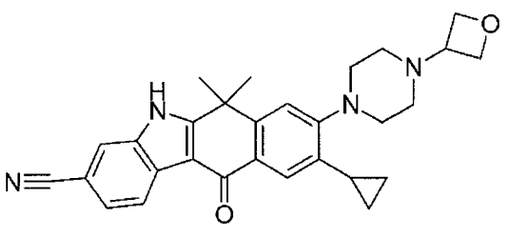
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

[0481]

[Ejemplo 328]

Compuesto F5-34

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-15-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□8. 32-8. 29(1 H, m), 8. 00-7. 99(1 H, m), 7. 62-7. 58(2 H, m), 7. 32-7. 31(1 H, m), 4. 61-4. 57(2 H, m), 4. 52-4. 49(2 H, m), 3. 53(1 H, br. s), 3. 18(4 H, br. s), 1. 75(6 H, s), 1. 25-1. 23(1 H, m), 1,09-1. 04(2 H, m), 0. 79-0. 75(2 H, m)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

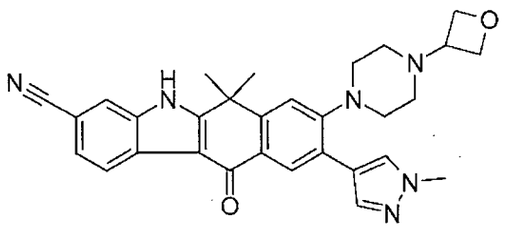
Tiempo de retención de HPLC: 2,74 min (condición de análisis W)

[0482]

[Ejemplo 329]

Compuesto F5-35

6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-3 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

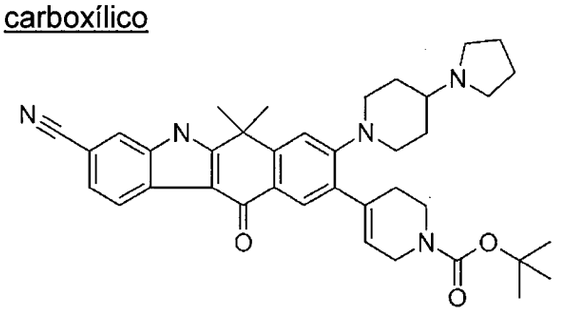
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

[0483]

[Ejemplo 330]

Compuesto F5-36-1

éster tert-butílico del ácido 4-[3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-2.

LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

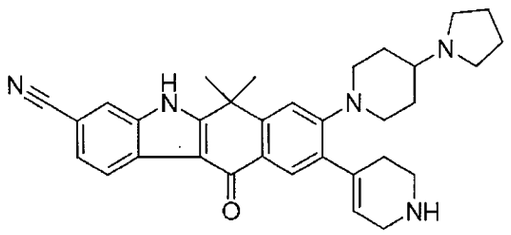
Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis U)

[0484]

[Ejemplo 331]

Compuesto F5-36-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-36-1.

LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

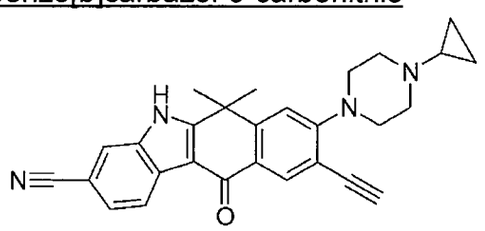
Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis U)

[0485]

[Ejemplo 332]

Compuesto F5-37

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 76 (1 H, br. s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 15 (1 H, s), 8. 01 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 1, 1. 5 Hz), 7. 24 (1 H, s), 4. 52 (1 H, s), 3. 28-3. 36 (4 H, m), 3. 17 (1 H, d, J = 5. 3 Hz), 2. 70-2. 77 (4 H, m), 1. 76 (6 H, s), 0. 47 (2 H, d, J = 5. 3 Hz), 0. 36 (2 H, d, J = 5. 3 Hz).

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

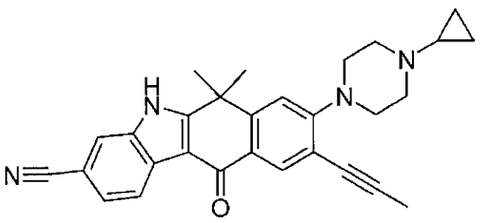
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[0486]

[Ejemplo 333]

Compuesto F5-38

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9 y propino

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 76 (1 H, br. s), 8. 31-8. 28 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 06 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 60-7. 57 (1 H, m), 7. 19 (1 H, s), 3. 29 (4 H, m), 2. 74 (4 H, m), 2. 55 (1 H, m), 2. 13 (3 H, s), 1. 75 (6 H, s), 0. 51-0. 43 (2 H, m), 0. 38-0. 32 (2 H, m)

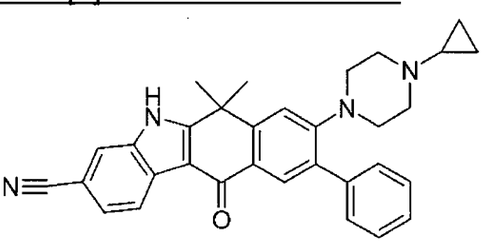
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

[0487]

[Ejemplo 334]

Compuesto F5-39

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-fenil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9 y ácido fenilbórico.

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

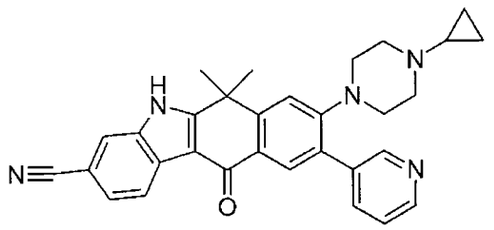
Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis U)

[0488]

[Ejemplo 335]

Compuesto F5-40

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-piridin-3-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9 y ácido piridin-3-bórico.

LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

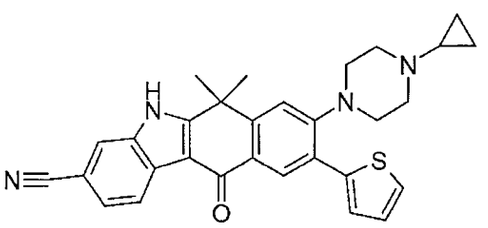
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis U)

[0489]

[Ejemplo 336]

Compuesto F5-41

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-tiofen-2-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9 y ácido tiofen-2-bórico.

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

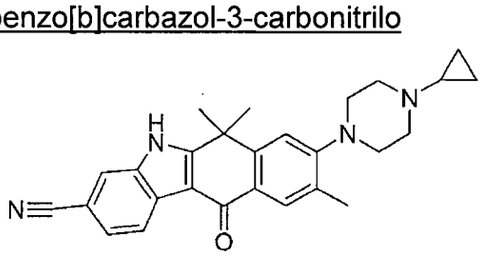
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

[0490]

[Ejemplo 337]

Compuesto F5-42

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-9.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 71 (1 H, br. s), 8. 33-8. 30 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 96 (1 H, s), 7. 61-7. 58 (1 H, m), 7. 29 (1 H, s), 2. 97 (4 H, m), 2. 73 (4 H, m), 2. 56 (1 H, m), 2. 34 (3 H, s), 1. 76 (6 H, s), 1. 64-1. 58 (1 H, m), 0. 50-0. 44 (2 H, m), 0. 37-0. 32 (2 H, m)

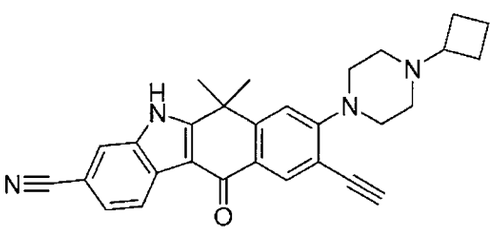
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

[0491]

[Ejemplo 338]

Compuesto F5-43

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en MeCN (8 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto F4-10, 200 mg, 0,397 mmol), se agregó etiniltriisopropilsilano (268 mg, 3,0 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (39 mg, 0,2 eq.), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (11 mg, 0,1 eq.) y carbonato de cesio (518 mg, 4,0 eq.) y la mezcla se agitó y se calentó bajo condición de reflujo hasta que la reacción se completó. Al completarse la reacción, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-[(triisopropilsilanil)-etinil]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (179 mg, 74%).

A la solución en THF (6 ml) del compuesto obtenido (179 mg, 0,295 mmol), se agregó solución 1 M en THF (710 μl) de fluoruro de tertabutilamonio y la mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. Al completarse la reacción, se agregó acetato de etilo a la solución de la reacción, la cual luego se lavó con agua destilada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se lavaron con una mezcla de solventes de etanol y agua destilada para obtener el compuesto del título (67 mg, 92%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 85 (1 H,s), 8. 31 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 20 (1 H, s), 8. 03 (1 H, s), 7. 62 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 35 (1 H, s), 4. 62 (1 H, s), 3. 94-4. 03 (2 H, m), 3. 79-3. 89 (1 H, m), 3. 48-3. 54 (2 H, m), 3. 27-3. 38 (2 H, m), 2. 96-3. 16 (2 H, m), 2. 30-2. 41 (2 H, m), 2. 16-2. 26 (2 H, m), 1. 72-1. 85 (8 H, m)

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

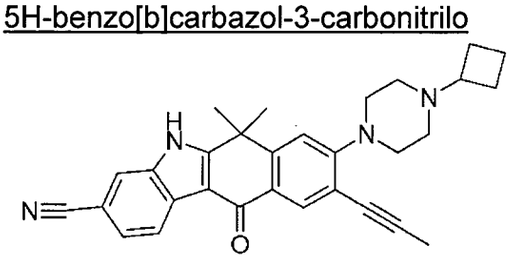
Tiempo de retención de HPLC: 2,69 min (condición de análisis W)

[0492]

[Ejemplo 339]

Compuesto F5-44

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-10 bajo una atmósfera de gas propino.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 71 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 06 (1 H, s),8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7,20 (1 H, s), 2. 75-2. 83 (1 H, m), 2. 40-2,48 (4 H, m), 2. 11 (3 H, s), 1. 97-2. 06 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 62-1. 71 (2 H, m)

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

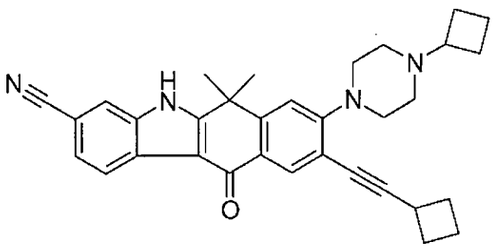
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis W)

[0493]

[Ejemplo 340]

Compuesto F5-45

9-Ciclobutiletinil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-10 y etinilciclobutano.

LCMS: m/z 503 $[M+H]^+$

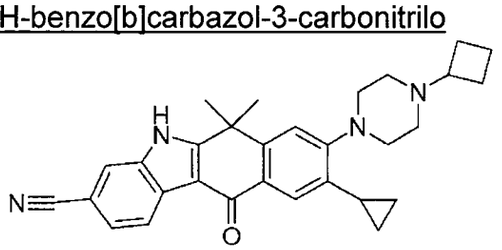
Tiempo de retención de HPLC: 1,85 min (condición de análisis S)

[0494]

[Ejemplo 341]

Compuesto F5-46

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-15-2 y ciclobutanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□8. 23(1 H, d, 8 Hz), 7. 92(1 H, br. s), 7. 59(1 H, s), 7. 47(1 H, br. d, 8 Hz), 7. 28(1 H, s), 3. 12(4 H, br. s), 2. 80(1 H, dddd, 8, 8, 8, 8 Hz), 2. 20-2. 13(1 H, m), 2. 01(2 H, br. s), 1. 86-1. 68(10 H, m), 1. 05(2 H, d, 8 Hz), 0. 76(2 H, d, 4 Hz)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,79 min (condición de análisis W)

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto F5-46

A 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se agregó DMSO y ácido clorhídrico 6 N (1,05 eq.) y se disolvió allí. Luego de secar por congelación, la cristalización se llevó a cabo usando etanol con 25% de agua para obtener la monosal de ácido clorhídrico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□12. 81(1 H, s), 10. 64(1 H, br. s), 8. 32-8. 29(1 H, m), 8. 01(1 H, s), 7. 67(1 H, s), 7. 61-7. 60(1 H, m), 7. 33(1 H, s),4. 00-3. 39(6 H, m), 3. 28-3. 02(3 H, m), 2. 45-2. 05(5 H, m), 1. 83-1. 77(8 H, m), 1. 09-1. 07(2 H, m),0. 81-0. 80(2 H, m)

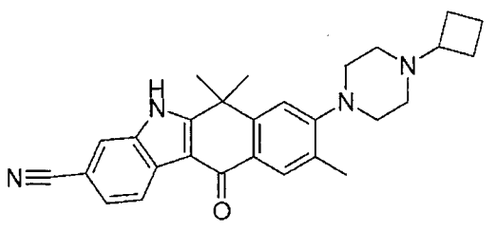
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

[0495]

[Ejemplo 342]

Compuesto F5-47

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto F4-10, 50 mg, 0,099 mmol), se agregó trimetilboroxina (12 mg, 0,1 eq.), tetrakis trifenilfosfina paladio (39 mg, 0,2 eq.), y carbonato de potasio (41 mg, 3,0 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C por 24 hr. Al completarse la reacción, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró

299

mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (25 mg, 58%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 67 (1 H,s), 8. 31 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 95 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 30 (1 H, s), 2. 96-3. 04 (4 H, m), 2. 76-2. 84 (1 H, m), 2. 39-2. 48 (4 H, m), 2. 32 (3 H, s), 1. 78-1. 87 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 63-1. 71 (2 H, m)

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

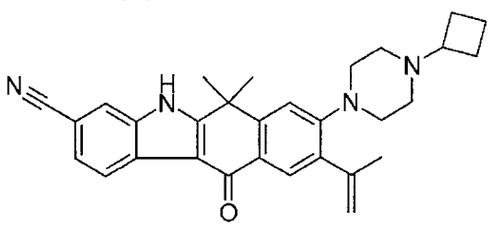
Tiempo de retención de HPLC: 2,66 min (condición de análisis W)

[0496]

[Ejemplo 343]

Compuesto F5-48

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropenil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F4-10 y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

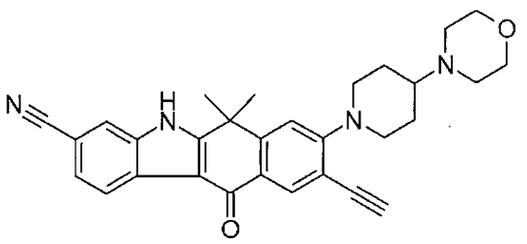
Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[0497]

[Ejemplo 344]

Compuesto F5-49

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-11.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

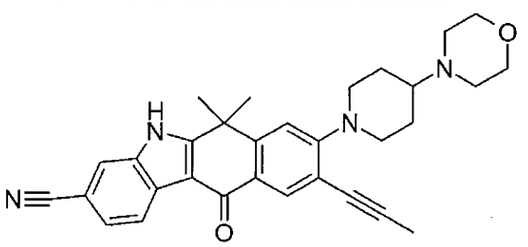
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[0498]

[Ejemplo 345]

Compuesto F5-50

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-11 y gas propino.

RMN ^1H (270 MHz, $CD_3OD+CDCl_3$) δ□ 8. 40 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 24 (1 H, s), 7. 84 (1 H, s), 7. 54 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 14 (1 H, s), 4,01-3. 96 (2 H, m), 3. 78 (4 H, m), 2. 88-2. 84 (2 H, m), 2. 68 (4 H, m), 2. 16-1. 73 (5 H, m), 2. 16 (3 H, s), 1. 80 (6 H, s)

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

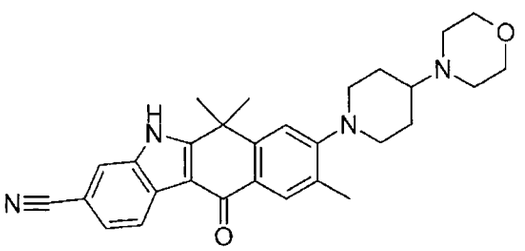
[0499]

[Ejemplo 346]

Compuesto F5-51

6,6,9-Trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

301



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-47, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F3-11

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, br. s), 8. 33-8. 30 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 95 (1 H, s), 7. 61-7. 58 (1 H, m), 7. 28 (1 H, s), , 3. 60 (4 H, m), 3. 32-3. 26 (2 H, m), 2. 79-2. 69 (2 H, m), 2. 32 (3 H, s), 1. 95-1. 90 (2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 65-1. 52 (2 H, m),

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Sal de ácido metansulfónico del Compuesto F5-51

A 6,6,9-Trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se agregó DMSO y ácido metansulfónico 2N (1,05 eq.) y se disolvió en el mismo. Luego de secar por congelación, se llevó a cabo la cristalización con etanol para obtener sal de ácido metansulfónico de 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72(1 H, br.s), 9. 60(1 H, br. s), 8. 33-8. 31(1 H, d, 9. 8 Hz), 8. 01(1 H, s), 7. 99(1 H, s), 7. 61-7. 59(1 H, m), 7. 31 (1 H, s), 4. 07-4. 04 (2 H, m), 3. 73-3. 67(2 H, m), 3. 55-3. 40(8 H, m), 3. 32-3. 26(1 H, m), 2. 70-2. 60(2 H, m), 2. 34(3 H, s), 2. 30(3 H, s), 1. 95-1,90 (2 H, m), 1. 75(6 H, s)

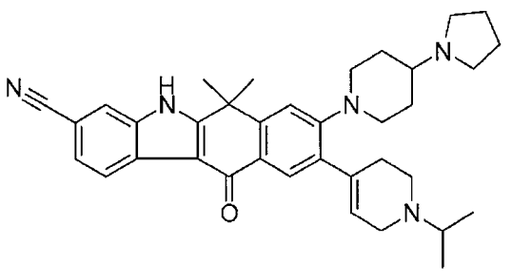
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[0500]

[Ejemplo 347]

Compuesto F6-1

9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-36-2 y acetona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 68 (1 H, br. s), 8. 30 (1 H, d, 8. 1 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 82 (1 H, s), 7. 58 (1 H, d, 8. 1 Hz), 7,20 (1 H, s), 5. 85 (1 H, s), 3. 56-3. 44 (2 H, m), 3. 21-3. 14 (2 H, m), 2. 77-2. 66 (5 H, m), 2. 12-2. 09 (1 H, m), 1. 98-1. 88 (2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 70-1. 63 (1 H, m), 1. 58-1. 45(2 H, m), 1. 09-1. 00 (6 H, m)

LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

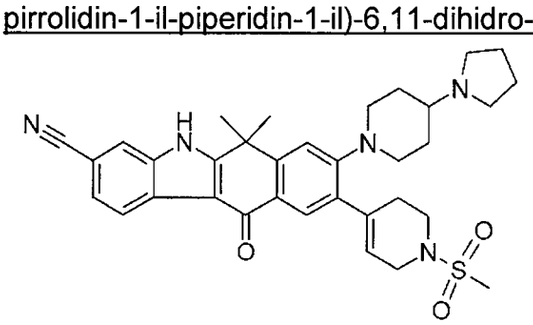
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[0501]

[Ejemplo 348]

Compuesto F6-2

9-(1-Metansulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-36-2.

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

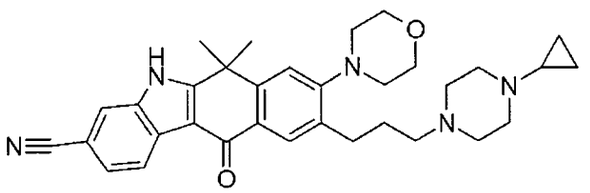
[0502]

[Ejemplo 349]

Compuesto F6-3

303

9-[3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-propil]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-10.

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

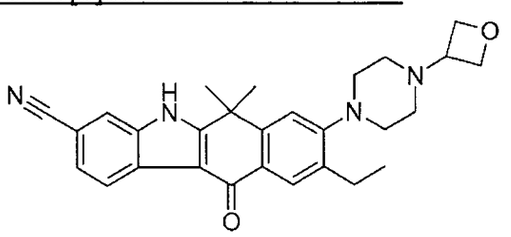
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 min (condición de análisis S)

[0503]

[Ejemplo 350]

Compuesto F6-4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-16.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, br. s), 8. 29 (1 H, d, 8. 0 Hz), 8. 03-7. 94 (2H, m), 7. 59-7. 55 (1 H, m), 7. 38 (1 H, s), 4. 59-4. 47 (4 H, m), 3. 53-5. 47 (1 H, m), 3,03-2. 97 (2 H, m), 2. 73-2. 62 (2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 29-1. 98 (3 H, m)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto F6-4

A 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se agregó DMSO y ácido clorhídrico 6 N (1,05 eq.) y se disolvió en el mismo. Luego de secar por congelación, la cristalización se llevó a cabo con etanol con 25% de agua para obtener monosal de ácido

clorhídrico de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 83 (1 H, br.s), 11. 59(1 H, br. s), 8. 33-8. 31(1 H, m), 8. 09(1H, s), 8. 02(1 H, s), 7. 63-7. 61(1 H, m), 7. 39(1 H,s), 4. 91-4. 60(4 H, br. m), 3. 58-3. 40(1 H, m), 3,31-3. 05(8 H, br. m), 2. 73(2 H, q, , J = 7. 3), 1. 81(6 H, s), 1. 29(3 H, t, J = 7. 3)

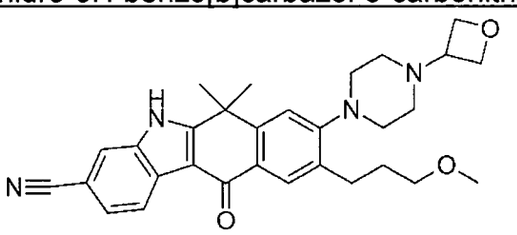
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

[0504]

[Ejemplo 351]

Compuesto F6-5

9-(3-Metoxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-18.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 73 (1 H, br. s), 8. 33-8. 30 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 01 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 42 (1 H, s), 4. 61-4. 56 (2 H, m), 4. 51-4. 46 (2 H, m), 3. 53-3. 47 (1 H, m), 3. 42-3. 37 (2 H, m), 3. 02 (4 H, m), 2. 75-2. 68 (2 H, m), 2. 51 (4 H, m), 1. 93-1. 82 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s)

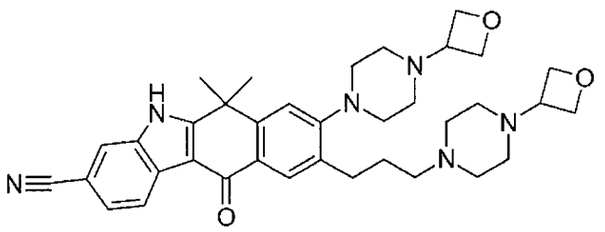
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

[0505]

[Ejemplo 352]

Compuesto F6-6

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-propil]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-20.

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

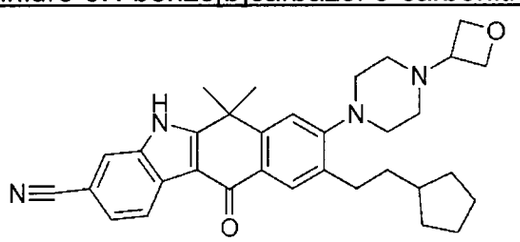
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis S)

[0506]

[Ejemplo 353]

Compuesto F6-7

9-(2-Ciclopentil-etil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-21.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

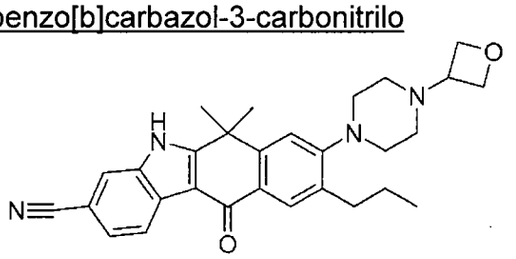
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis S)

[0507]

[Ejemplo 354]

Compuesto F6-8

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-22.

RMN ^{1}H (270 mHz DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 01-7. 97 (2H, m), 7. 59 (1 H, d, J = 7. 1 Hz), 7. 38 (1H, s), 4. 51 (4 H, dt, J = 27. 7, 6. 3 Hz), 3. 55-3. 49 (1 H, m), 3. 02-2. 96 (4 H, m), 2,63 (2 H, t, J = 7. 3 Hz), 2. 47-2. 41 (4 H, m), 1. 73 (6 H, s), 1. 70-1. 61 (2 H, m), 0. 94 (3 H, t, J = 7. 4 Hz).

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

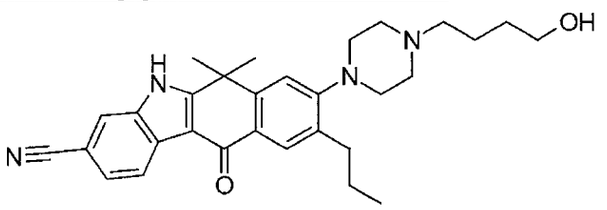
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[0508]

[Ejemplo 355]

Compuesto F6-9

8-[4-(4-Hidroxi-butil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto F6-8.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

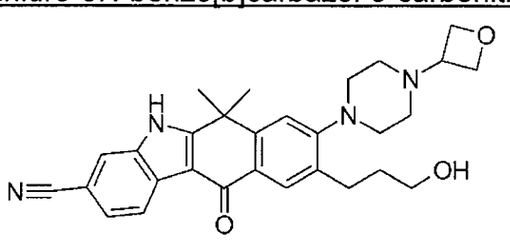
Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis S)

[0509]

[Ejemplo 356]

Compuesto F6-10

9-(3-Hidroxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-23.

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

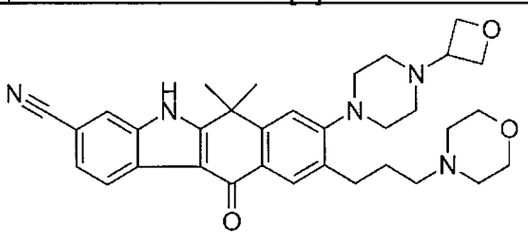
Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[0510]

[Ejemplo 357]

Compuesto F6-11

6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-propil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-26.

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

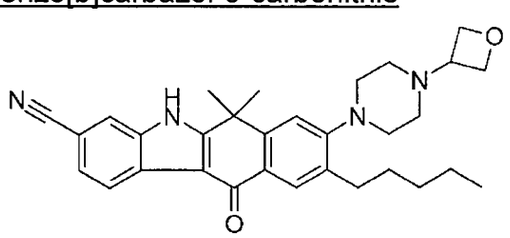
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis U)

[0511]

[Ejemplo 358]

Compuesto F6-12

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pentil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-27.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

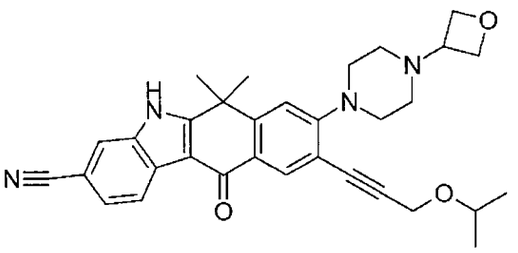
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

[0512]

[Ejemplo 359]

Compuesto F6-13

9-(3-Isopropoxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-23 y 2-bromopropano.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ□ 8. 40 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 32 (1 H, s), 7. 84 (1 H, s), 7. 53 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 18 (1 H, s), 4,80-4. 68 (4 H, m), 4. 46 (2 H, s), 3. 95 (1 H, m), 3. 64 (1 H, m), 3. 46 (4 H, m), 2. 62 (4H, m), 1. 82 (6 H, s), 1. 24 (6 H, d, J = 7. 0 Hz)

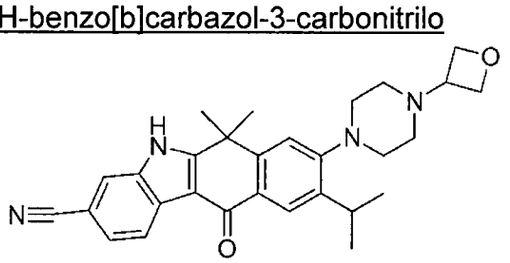
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

[0513]

[Ejemplo 360]

Compuesto F6-14

9-Isopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-32.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ□ 8. 44 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 27 (1 H, s), 7. 84 (1 H, s), 7. 54 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 36 (1 H, s), 4,82-4. 70 (4 H, m), 3. 68 (1 H, m), 3. 45 (1 H, m), 3. 13-3. 09 (4 H, m), 2. 64-2. 62 (4 H, m), 1. 81 (6 H, s), 1. 31 (6 H, d, J = 7. 0 Hz)

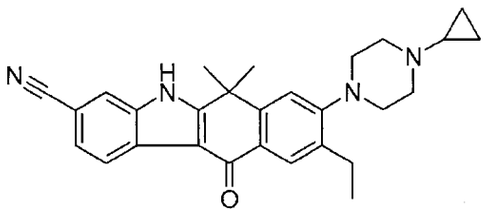
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[0514]

[Ejemplo 361]

Compuesto F6-15

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-37.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

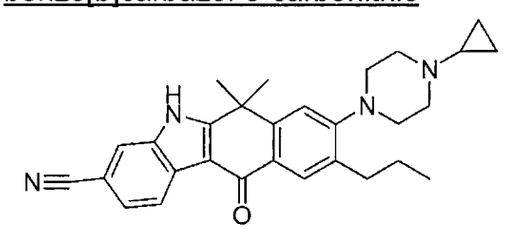
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

[0515]

[Ejemplo 362]

Compuesto F6-16

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-38.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

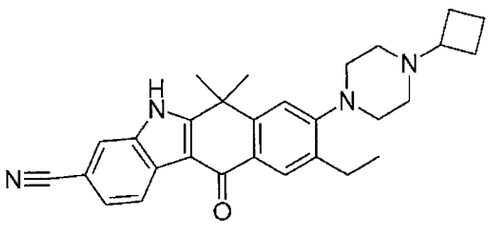
Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[0516]

[Ejemplo 363]

Compuesto F6-17

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-43.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 80 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 10 (1 H, s), 8. 02 (1 H, s), 7. 62 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 38 (1 H, s), 3. 78-3. 88 (1 H, m), 3. 79-3. 89 (1 H, m), 3. 48-3. 54 (2 H, m), 3. 40-3. 47 (2 H, m), 3. 30-3. 39 (2 H, m), 3. 02-3. 24 (4 H, m), 2. 73 (2 H, q, 7. 3 Hz), 2. 30-2. 41 (2 H, m), 2. 17-2. 26 (2 H, m), 1. 71-1. 86 (8 H, m), 1. 29 (3 H, t, 7. 3 Hz)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

Sal de ácido metansulfónico del Compuesto F6-17

Se disolvió 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en 6 volúmenes de DMF a temperatura ambiente y se agregó por goteo con solución acuosa de ácido metansulfónico (2 M, 1,05 eq.). La solución resultante se agregó por goteo a 60 volúmenes de acetonitrilo, y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener monosal de ácido metansulfónico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 75(1 H, s), 8. 31(1 H, J = 8. 4 Hz), 8. 07(1 H, s), 8. 01(1 H, s), 7. 59(1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 38(1 H, s), 3. 58-2. 84(10 H, m), 2. 71(2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 34(3 H, s), 2. 20-2. 04(4 H, m), 1. 76-1. 68(8 H, m), 1. 26(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

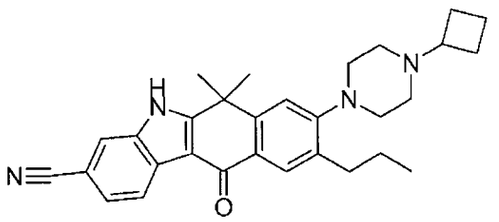
FABMS: m/z 453 $[M+H]^+$

[0517]

[Ejemplo 364]

Compuesto F6-18

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-44.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 69 (1 H,s), 8. 31 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 99 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 39 (1 H, s), 2. 92-3. 02 (4 H, m), 2. 75-2. 84 (1 H, m), 2. 65 (2 H, t, 7. 3 Hz), 2. 38-2. 48 (4 H, m), 1. 96-2. 06 (2 H, m), 1. 78-1. 87 (2 H, m), 1. 75 (6 H, s), 1. 62-1. 73 (4 H, m), 0. 97 (3 H, t, 7. 3 Hz)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

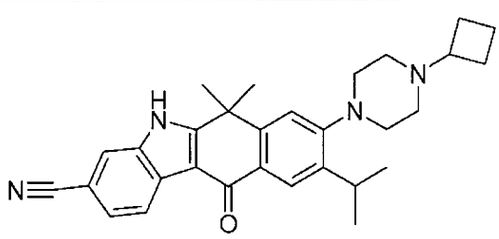
Tiempo de retención de HPLC: 2,96 min (condición de análisis W)

[0518]

[Ejemplo 365]

Compuesto F6-19

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-48.

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

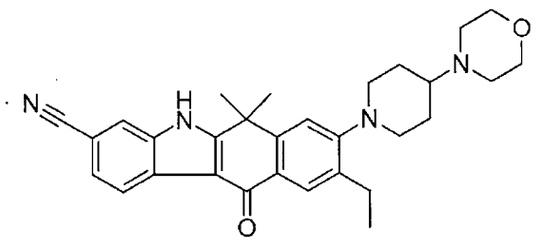
Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis S)

[0519]

[Ejemplo 366]

Compuesto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-49.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 04 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 34 (1 H, s), 3. 64-3. 57 (4 H, m), 3. 27-3. 18(2 H, m), 2. 82-2. 66 (4 H, m), 2. 39-2,28 (1 H, m), 1. 96-1. 87 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 69-1. 53 (2 H, m), 1. 29 (3 H, t, J = 7. 3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto F6-20

Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en una mezcla solución de metiletilcetona (10 volúmenes), agua (4 volúmenes) y ácido acético (3 volúmenes) a 60°C. A la solución disuelta, se agregó ácido clorhídrico (2 N) por goteo (1 volumen). Luego de agitar a 60°C por 30 min, se agregó etanol (25 volúmenes) por goteo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener monosal de ácido clorhídrico de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78(1 H, s), 10. 57(1 H, br. s), 8. 30(1 H, J = 8. 4 Hz),8. 05(1 H, s), 7. 99(1 H, s), 7. 59(1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 36(1 H, s), 4. 02-3. 99(2 H, m), 3. 84-3. 78(2 H, m), 3. 51-3. 48(2 H, m), 3. 15-3. 13(1 H, s), 2. 83-2. 73(2 H, s), 2. 71-2. 67(2 H, s), 2. 23-2. 20(2 H, m), 1. 94-1. 83(2 H, m), 1. 75(6 H, s), 1. 27(3H, t, J = 7. 5 Hz)

FABMS: m/z 483 $[M+H]^+$

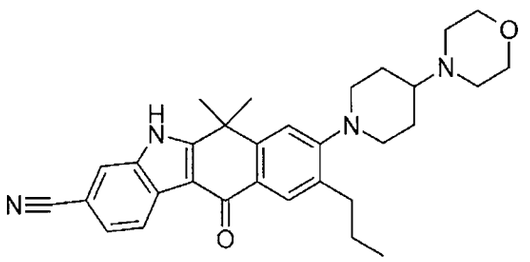
[0520]

[Ejemplo 367]

Compuesto F6-21

313

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto F5-50.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ□ 8. 41 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 14 (1 H, s), 7. 84 (1 H, s), 7. 53 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 31 (1 H, s), 3,77 (4 H, m), 3. 32 (2 H, m), 2. 86-2. 66 (8 H, m), 2. 43-2. 05 (3 H, m), 1. 79 (6 H, s), 1. 79-1. 66 (4 H, m), 1. 02 (3 H, t, J = 7. 3 Hz)

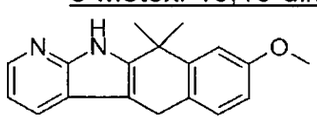
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

[0521]

[Ejemplo 368]

Compuesto G2

8-Metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[B]fluoreno



Se disolvió 2-Hidrazinopiridina (1,3 g, 11,8 mmol) y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,4 g, 11,8 mmol) en NMP (60 ml), y se agitó a 190°C por 48 hr. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 101 mg, 3%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 11. 53 (1 H, s), 8. 16 - 8. 12 (1 H, m), 7. 84 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 23 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 11 (1 H, s), 7. 03-6. 98 (1 H, m), 6. 85-6. 81 (1 H, m), 3. 96 (2 H, s), 3. 77 (3 H, s), 1. 64 (6 H, s)

LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

314

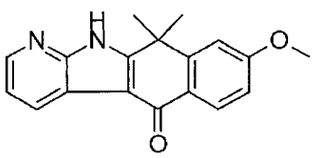
Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis U)

[0522]

[Ejemplo 369]

Compuesto G3

8-Metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto G2.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 12. 95 (1 H, br. s), 8. 78 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 52 (1 H, d, J = 4. 9 Hz), 8. 41 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 37 (1 H, dd, J = 7. 7, 5. 0 Hz), 7. 15 (1 H, s), 7. 04-7. 00 (1 H, m), 3. 94 (3 H, s), 1. 98 (6 H, s)

LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

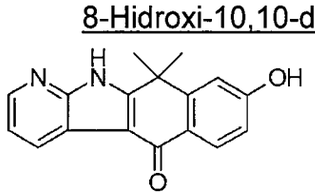
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

[0523]

[Ejemplo 370]

Compuesto G4

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto G3.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 66 (1 H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 29 (1 H, d, J = 4. 9 Hz), 8. 23 (1 H, d, J = 13. 8 Hz), 7. 29 (1 H, dd, J = 7. 7, 5. 0 Hz), 7. 12 (1 H, s), 6. 93 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 1. 71 (6 H, s)

LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis U)

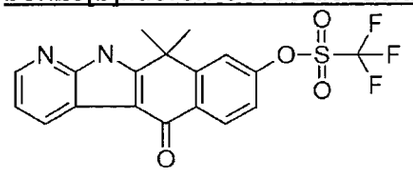
[0524]

[Ejemplo 371]

Compuesto G5

315

Éster Trifluoro-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ílico del ácido metansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto G4.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 81 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 60-8. 52 (2 H, m), 7. 55 (1 H, s), 7. 46-7. 40 (2 H, m), 2. 01 (6 H, s)

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

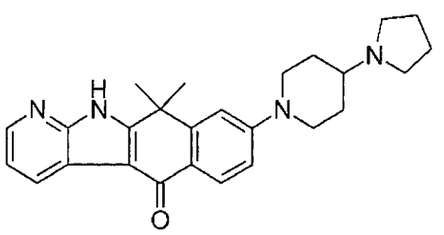
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

[0525]

[Ejemplo 372]

Compuesto G6

10,10-Dimetil-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto G5 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 13. 12 (1 H, s), 8. 78 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 49 (1 H, d, J = 4. 9 Hz), 8. 29 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 7. 7, 5. 0 Hz), 7. 06-6. 98 (2 H, m), 3. 96-3. 88 (2 H, m), 3. 02-3. 92 (2H, m), 2. 69-2. 60 (4 H, m), 2. 32-2. 23 (1 H, m), 2. 09-2. 00 (4 H, m), 1. 92 (6 H, s), 1. 26-1. 19 (4 H, m)

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

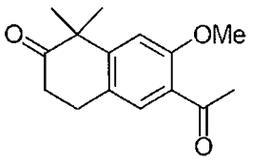
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis U)

[0526]

[Ejemplo 373]

Compuesto H1

6-Acetil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



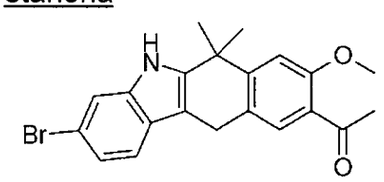
A la solución en diclorometano (70 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 3 g, 14,7 mmol), se agregó anhídrido acético (1,7 ml, 1,2 eq.) y solución de cloruro de aluminio – nitrobenceno (1 M, 44 ml, 3 eq.) a 0°C, y se agitó por 3 hr. Luego, la solución de la reacción se agregó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto crudo.

[0527]

[Ejemplo 374]

Compuesto H2-1

1-(3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H1 y (3-bromo-fenil)-hidrazina.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

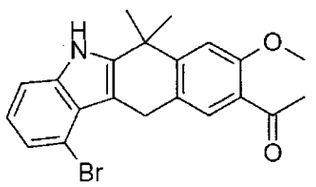
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

[0528]

[Ejemplo 375]

Compuesto H2-2

1-(1-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto H2-1.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

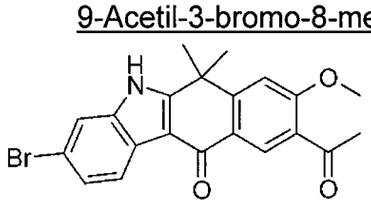
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis Y)

[0529]

[Ejemplo 376]

Compuesto H3

9-Acetil-3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H2.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 80 (6 H, s), 2. 58 (3 H, s), 4. 06 (3 H, s), 7. 38 (1 H, dd, 8. 39 Hz, 1. 91 Hz), 7. 51 (1 H, s), 7. 67 (1 H, bs, 1. 53 Hz), 8. 10 (1 H, d, 8. 39 Hz), 8. 41 (1 H, s), 12. 3 (1 H, s)

LCMS: m/z 412, 414 $[M+H]^+$

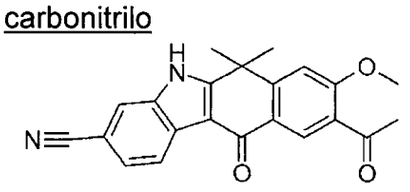
Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis U)

[0530]

[Ejemplo 377]

Compuesto H4

9-Acetil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H3.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 83 (6 H, s), 2. 58 (3 H, s), 4. 07 (3 H, s), 7. 53 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, 8. 01 Hz), 8. 03 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, 8. 77 Hz), 8. 42 (1 H, s), 12. 8 (1 H, s).

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

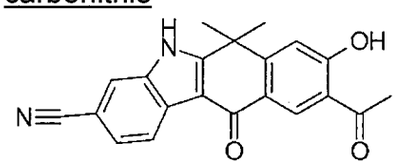
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

[0531]

[Ejemplo 378]

Compuesto H5

9-Acetil-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H4.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 77 (6 H, s), 2. 75 (3 H, s), 7. 43 (1 H, s), 7. 63 (1 H, d, 8. 01 Hz), 8. 02 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 8. 01 Hz), 8. 67 (1 H, s), 12. 2 (1 H, s), 12. 8 (1 H, s).

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

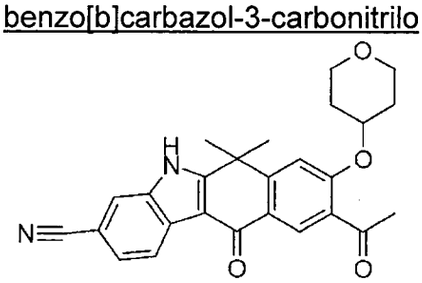
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis S)

[0532]

[Ejemplo 379]

Compuesto H6-1

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-piran-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H5 y tetrahidropiran-4-ol.

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

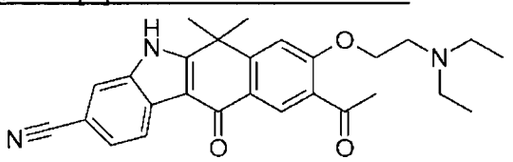
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis U)

[0533]

[Ejemplo 380]

Compuesto H6-2

9-Acetil-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H5.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

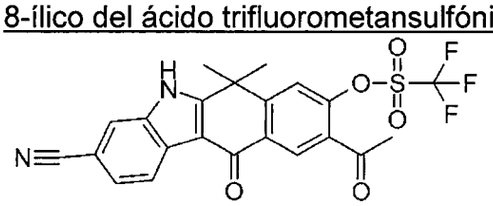
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[0534]

[Ejemplo 381]

Compuesto H7

Éster 9-acetil-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H5.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 83 (6 H, s), 2. 74 (3 H, s), 7. 68 (1 H, dd, 8. 01 Hz, 1,53 Hz), 8. 08 (2 H, s), 8. 33 (1 H, d, 8. 77 Hz), 8. 79 (1 H, s), 12. 9 (1 H, s).

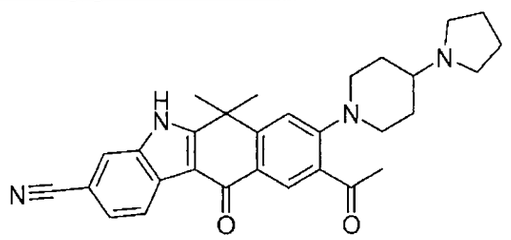
[0535]

320

[Ejemplo 382]

Compuesto H8-1

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 65 (2 H, m), 1. 69 (4 H, s), 1. 79 (6 H, s), 1. 95 (2 H, m), 2. 18 (1 H, m), 2. 54 (4 H, s), 2. 59 (3 H, s), 2. 93 (2 H, t, 11. 8 Hz), 3. 37 (2 H, m), 7. 36 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, 8. 01), 8. 01 (1 H, s), 8. 13 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, 8. 39), 12. 7 (1 H, s).

LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

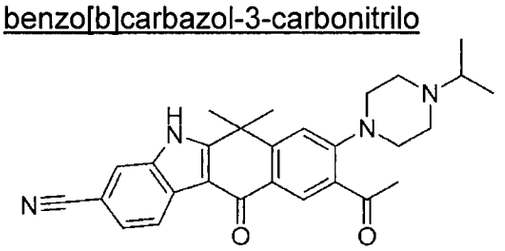
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[0536]

[Ejemplo 383]

Compuesto H8-2

9-Acetil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H7.

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis U)

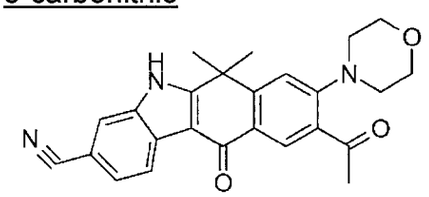
[0537]

321

[Ejemplo 384]

Compuesto H8-3

9-Acetil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H7 y morfolina.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

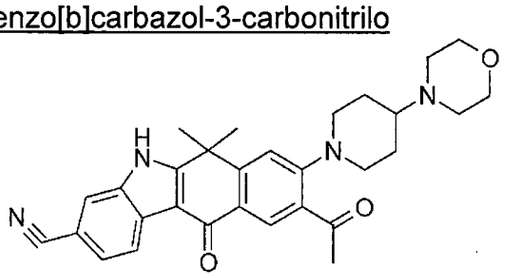
Tiempo de retención de HPLC: 2,11 min (condición de análisis S)

[0538]

[Ejemplo 385]

Compuesto H8-4

9-Acetil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H7 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

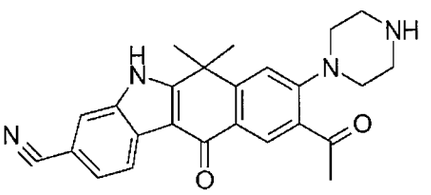
[0539]

[Ejemplo 386]

Compuesto H8-5

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

322



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H7 y piperazina.

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

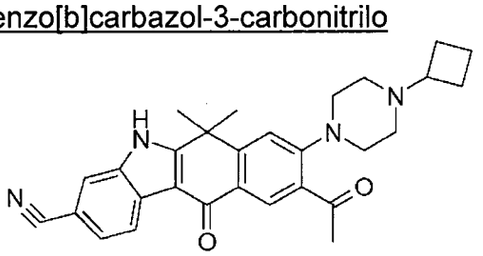
Tiempo de retención de HPLC: 1,71 min (condición de análisis U)

[0540]

[Ejemplo 387]

Compuesto H9-1

9-Acetil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H8-5 y ciclobutanona.

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

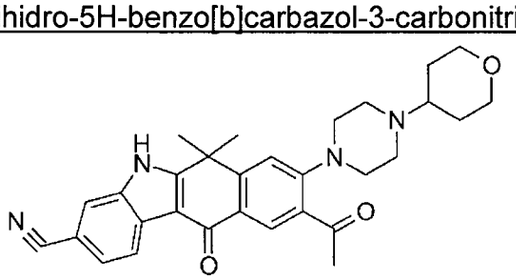
Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis U)

[0541]

[Ejemplo 388]

Compuesto H9-2

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



323

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto H8-5 y tetrahidropiran-4-ona.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

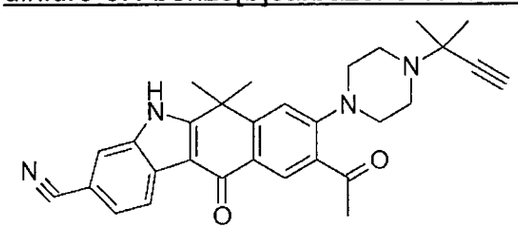
Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis U)

[0542]

[Ejemplo 389]

Compuesto H9-3

9-Acetil-8-[4-(1,1-dimetil-prop-2-inil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A la solución en THF anhidro (0,5 ml) de 9-acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto H8-5, 25 mg, 0,06 mmol), se agregó 3-cloro-3-metil-but-1-ino (0,013 ml, 0,12 mmol), cloruro de cobre (I) (0,6 mg, 0,006 mmol) y trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar por 30 min, la mezcla se agregó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía amino de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 9,8 mg, 35%).

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

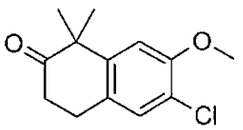
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[0543]

[Ejemplo 390]

Compuesto I1-1

6-Cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 3,37 g, 16,5 mmol) en CH_3CN (82 ml), se agregó NCS (2,42 g, 1,1 eq.) y se agitó a 90°C por 1,5 hr. La solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró y el compuesto buscado se obtuvo luego de la concentración bajo presión reducida (sustancia oleosa amarilla, 4,45 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 16 (1 H, s), 6. 85 (1 H, s), 3. 90 (3 H, s), 3. 00 (2 H, t, J = 6. 8 Hz), 2. 65 (2 H, t, J = 6. 8 Hz), 1. 42 (6 H, s).

LCMS: m/z 239 $[M+H]^+$

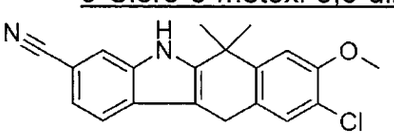
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis U)

[0544]

[Ejemplo 391]

Compuesto I1-2

9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



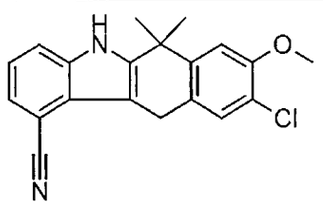
Se disolvió 6-cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto I1-1, 4,45 g, 16,5 mmol) y 3-hidrazinobenzonitrilo (2,63 g, 1,2 eq.) en TFA (91 ml), y se agitó a 90°C por 3 hr. De acuerdo a la concentración bajo presión reducida, se retiró TFA y los residuos se agregaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se agregaron con acetato de etilo. Luego de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó mediante filtración. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla con I1-3 (polvo rojo, 6,46 g).

[0545]

[Ejemplo 392]

Compuesto I1-3

9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto I1-2.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 11. 66 (1 H, s), 7. 65-7. 69 (1 H, m), 7. 44-7. 48 (1 H, m), 7. 39 (1 H, s), 7. 29 (1 H, s), 7. 17-7. 23 (1 H, m), 4. 21 (2 H, s), 3. 91 (3 H, s), 1. 69 (6 H, s).

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

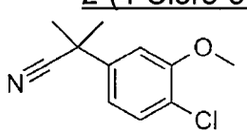
Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis U)

[0546]

[Ejemplo 393]

Compuesto I2-1

2-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



Se disolvió 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-benceno (4,3 g, 26,78 mmol) y isobutironitrilo (9,61 ml, 4,0 eq.) en tolueno (9,0 ml), se agregó KHMDS (80 ml, solución 0,5 M en tolueno) y se agitó a 65°C por 2 hr. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y luego se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,72 g, 31%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 37 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 05 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 97 (1 H, dd, J = 8. 2, 2. 1 Hz), 3. 95 (3 H, s), 1. 73 (6 H, s).

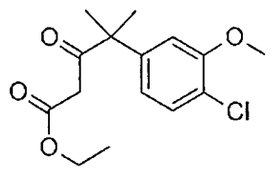
Tiempo de retención de HPLC: 2,33 min (condición de análisis S)

[0547]

[Ejemplo 394]

Compuesto I2-2

éster etílico del ácido 4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K3, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 7. 42 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 6. 92 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 86 (1 H, dd, J = 8. 2, 2. 3 Hz), 4. 01 (2 H, q, J = 7. 1 Hz), 3. 87 (3 H, s), 3. 43 (2 H, s), 1. 44 (6 H, s), 1. 12 (3 H, t, J = 7. 2 Hz).

LCMS: m/z 299, 301 $[M+H]^+$

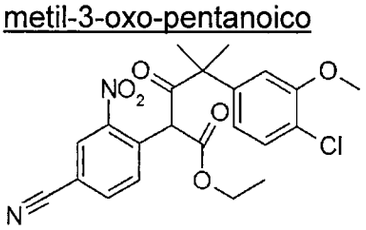
Tiempo de retención de HPLC: 2,52, 3,05 min (condición de análisis S)

[0548]

[Ejemplo 395]

Compuesto I2-3

éster etílico del ácido 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



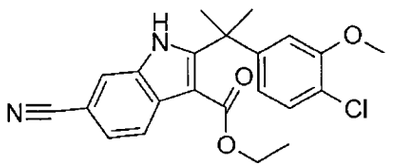
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K4, se obtuvo el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto I2-2.

[0549]

[Ejemplo 396]

Compuesto I2-4

éster etílico del ácido 2-[1-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K5, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto I2-3.

LCMS: m/z 397, 399 $[M+H]^+$

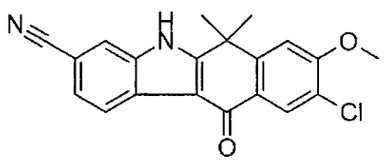
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis S)

[0550]

[Ejemplo 397]

Compuesto I3

9-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



(Método 1) Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto I1-2.

(Método 2) Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto L8-1, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto I2-4.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 79 (1 H, s), 8. 27-8. 31 (1 H, m), 8. 12 (1 H, s), 8. 00-8. 02 (1 H, m), 7. 58-7. 63 (1 H, m), 7. 51 (1 H, s), 4. 03 (3 H, s), 1. 80 (6 H, s).

LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

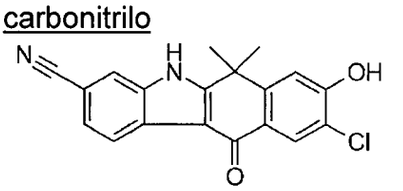
Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis U)

[0551]

[Ejemplo 398]

Compuesto I4

9-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



326

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I3.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

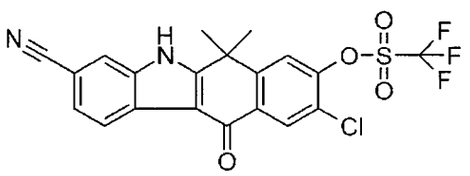
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis U)

[0552]

[Ejemplo 399]

Compuesto I5

éster 9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I4.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

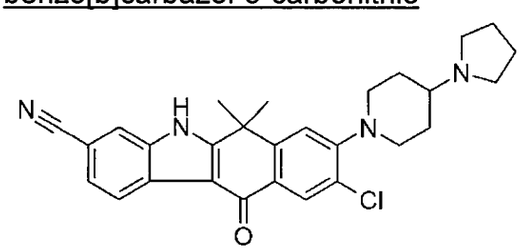
Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis U)

[0553]

[Ejemplo 400]

Compuesto I6-1

9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

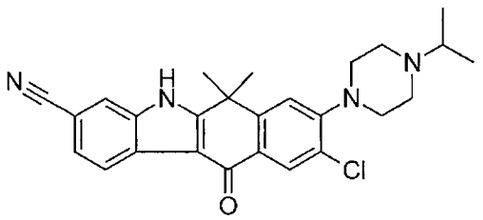
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

[0554]

[Ejemplo 401]

Compuesto I6-2

9-Cloro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5.

LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

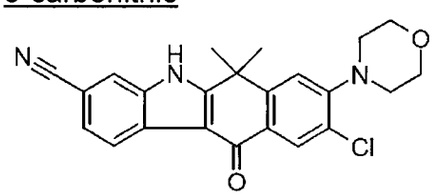
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

[0555]

[Ejemplo 402]

Compuesto I6-3

9-Cloro-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir de I5 y morfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 79 (1 H, s), 8. 28 (1 H, d, 8. 0 Hz), 8. 09 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, 8. 0 Hz), 7. 45 (1 H, s), 3. 75-3. 81 (4 H, m), 3. 13-3. 19 (4 H, m), 1. 76 (6 H, s)

LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

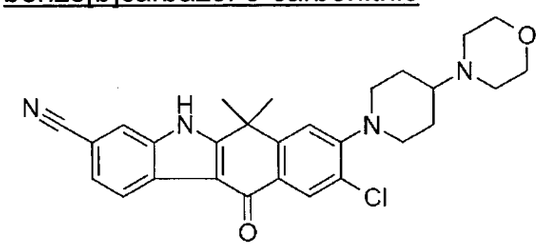
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis U)

[0556]

[Ejemplo 403]

Compuesto I6-4

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, s), 8. 28 (1 H, d, 8. 0 Hz), 8. 07 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, 8. 0 Hz), 7. 41 (1 H, s), 3. 55-3. 62 (4 H, m), 3. 47-3. 56 (4H, m), 2. 75-2. 86 (2 H, m), 2. 45-2. 55 (4 H, m), 2. 28-2. 39 (1 H, m), 1. 86-1. 96 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 52-1. 66 (2 H, m)

LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

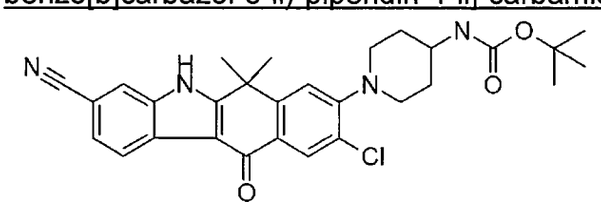
Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

[0557]

[Ejemplo 404]

Compuesto I6-5-1

éster tert-butílico del ácido [1-(9-Cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbámico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y éster tert-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

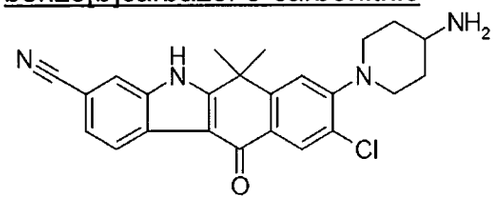
Tiempo de retención de HPLC: 3,27 min (condición de análisis U)

[0558]

[Ejemplo 405]

Compuesto I6-5-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I6-5-1.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

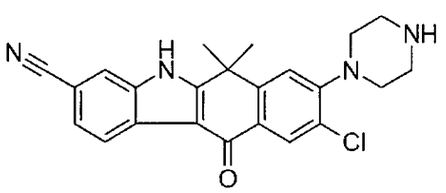
Tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

[0559]

[Ejemplo 406]

Compuesto I6-6

9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y piperazina.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

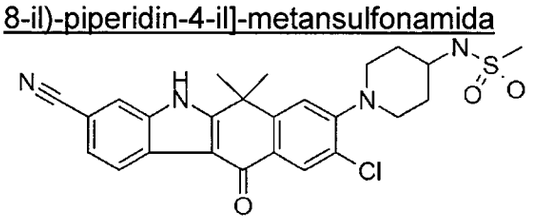
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[0560]

[Ejemplo 407]

Compuesto I7-1

N-[1-(9-Cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metansulfonamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I6-5-2.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

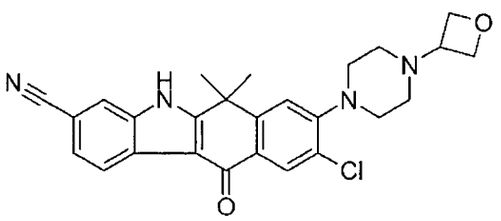
Tiempo de retención de HPLC: 2,62 min (condición de análisis U)

[0561]

[Ejemplo 408]

Compuesto I7-2

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y 1-oxetan-3-il-piperazina.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78 (1 H, s), 8. 27-8. 31 (1 H, m), 8. 07-8. 09 (1 H, s), 7. 99-8. 02 (1 H, m), 7. 59-7. 62 (1 H, m), 7. 44-7. 46 (1 H, s), 4. 54-4. 60 (2 H, m), 4. 44-4. 51 (2 H, m), 3. 47-3. 55 (1 H, m), 3. 16-3. 24 (4 H, m), 2. 40-2. 55 (4 H, m), 1. 77 (6H, s)

LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

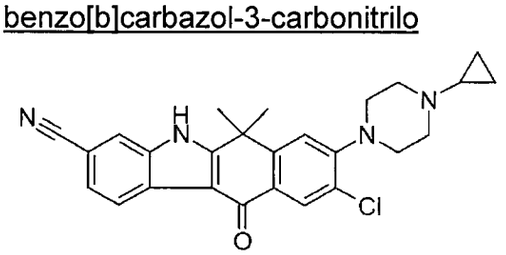
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis U)

[0562]

[Ejemplo 409]

Compuesto I7-3

9-Cloro-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



333

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I5 y 1-ciclopropilpiperazina.

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

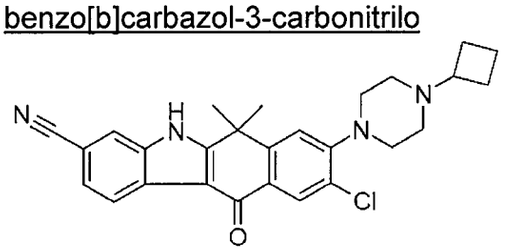
Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

[0563]

[Ejemplo 410]

Compuesto I7-4

9-Cloro-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto I6-6 y ciclobutanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 78 (1 H, s), 8. 29 (1 H, d, 8. 5 Hz), 8. 08 (1 H, s), 8. 01 (1 H, s), 7. 60 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 44 (1 H, s), 3. 17-3. 15 (4 H, m), 2. 83-2. 76 (1 H, m), 2. 47-2. 44 (4 H, m), 2. 04-1. 97 (2 H, m), 1. 82 (2 H, t, 9. 8 Hz), 1. 77 (6 H, s), 1. 70-1. 63 (2 H, m)

LCMS: m/z 459, 461 $[M+H]^+$

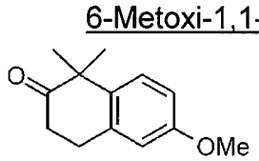
Tiempo de retención de HPLC: 1,63 min (condición de análisis S)

[0564]

[Ejemplo 411]

Compuesto J2

6-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A2, se preparó el compuesto del título a partir de 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y yodometano.

LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

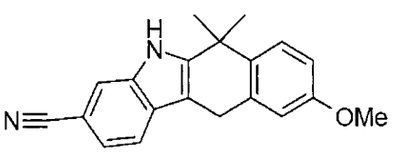
Tiempo de retención de HPLC: 1,54 min (condición de análisis S)

[0565]

[Ejemplo 412]

Compuesto J3-1

9-Metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J2 y 3-hidrazino-benzonitrilo.

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

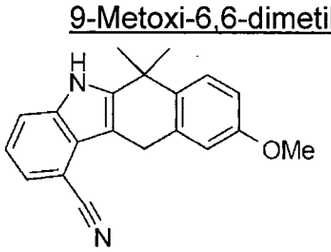
Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis S)

[0566]

[Ejemplo 413]

Compuesto J3-2

9-Metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



Compuesto J3-2 se obtuvo como un subproducto de la síntesis del Compuesto J3-1.

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis S)

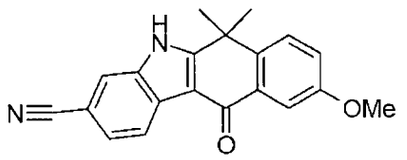
[0567]

[Ejemplo 414]

Compuesto J4

335

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J3-1 y Compuesto J3-2 (mezcla).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ□ 12. 79 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 81 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 69 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7. 63 (1 H, dd, J = 8. 3, 1. 4 Hz), 7. 28 (1 H, dd, J = 8. 7, 3. 0 Hz), 3. 87 (3 H, s), 1. 74 (6 H, s).

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

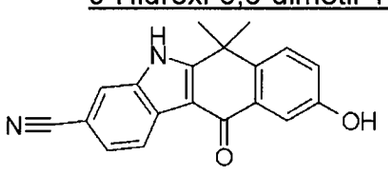
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis S)

[0568]

[Ejemplo 415]

Compuesto J5

9-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ□ 12. 75 (1 H, s), 9. 77 (1 H, s), 8. 32 (1 H, dd, J = 8. 2, 0. 7 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 68 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 62 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 58 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 7. 10 (1 H, dd, J = 8. 6, 2. 8 Hz), 1. 72 (6 H, s).

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

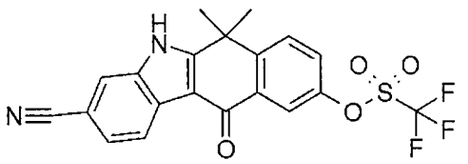
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis S)

[0569]

[Ejemplo 416]

Compuesto J6

éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ□ 12. 95 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 15 (2 H, m), 8. 05 (1 H, s), 7. 87 (1 H, dd, J = 9. 0, 2. 7 Hz), 7. 65 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 1. 80 (6 H, s).

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

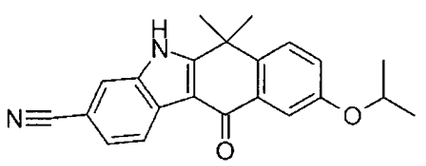
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis S)

[0570]

[Ejemplo 417]

Compuesto J7-1

9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J4 e isopropanol.

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

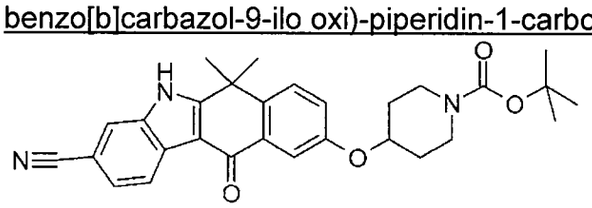
Tiempo de retención de HPLC: 3,87 min (condición de análisis W)

[0571]

[Ejemplo 418]

Compuesto J7-2-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilo oxi)-piperidin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J5.

337

LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

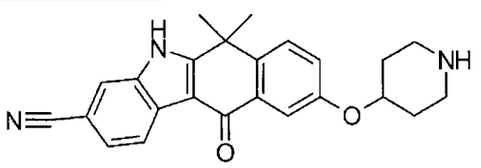
Tiempo de retención de HPLC: 4,15 min (condición de análisis W)

[0572]

[Ejemplo 419]

Compuesto J7-2-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piperidin-4-ilo oxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-2-1.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

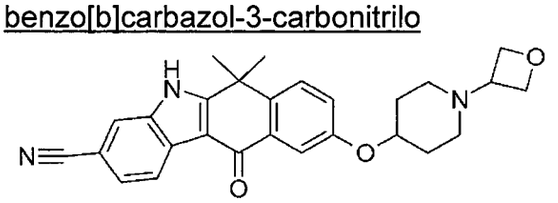
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis W)

[0573]

[Ejemplo 420]

Compuesto J7-2-3

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilo oxi)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-2-2 y oxetan-3-ona.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,61 min (condición de análisis W)

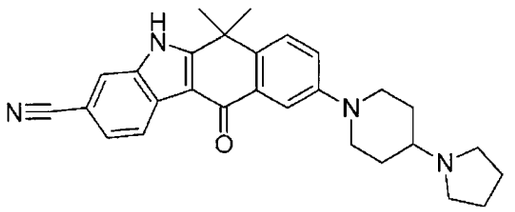
[0574]

[Ejemplo 421]

Compuesto J7-3

336

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 13. 12 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 72 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 68 (1 H, d, J = 2. 6 Hz), 7. 62 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 2 Hz), 7. 38 (1 H, dd, J = 9. 1, 2. 8 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 11. 5 Hz), 2. 76 (2 H, t, J = 12. 2 Hz), 2. 14 (2 H, d, J = 10. 9 Hz), 1. 91 (4 H, br), 1. 74 (6 H, s).

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

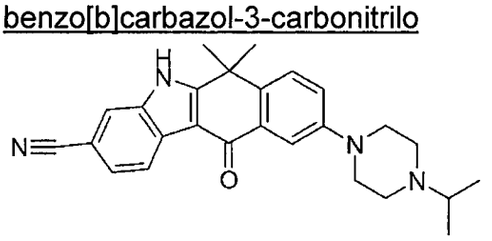
Tiempo de retención de HPLC: 1,35 min (condición de análisis S)

[0575]

[Ejemplo 422]

Compuesto J7-4

9-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6 y 1-isopropil-piperazina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 80 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 66 (3 H, m), 7. 33 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 3. 21 (4 H, br), 2. 66 (5 H, m), 1. 72 (6 H, s), 1. 02 (6 H, d, J = 6. 3 Hz).

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

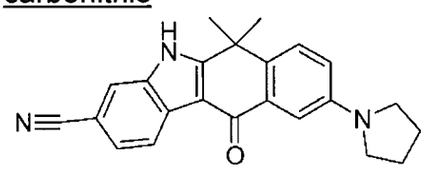
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

[0576]

[Ejemplo 423]

Compuesto J7-5

6,6-Dimetil-11-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6 y pirrolidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 24 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 91 (1 H, s), 7. 59 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 45 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 85 (1 H, dd, J = 8. 6, 2. 8 Hz), 3. 31 (4 H, t, J = 6. 3 Hz), 1. 99 (4 H, t, J = 6. 2 Hz), 1. 67 (6 H, s).

LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

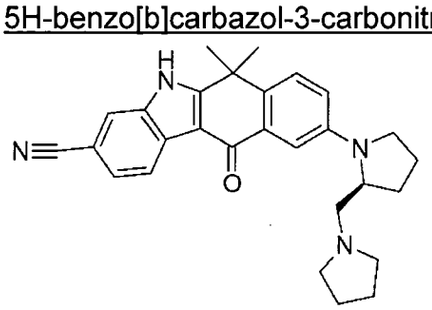
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[0577]

[Ejemplo 424]

Compuesto J7-6

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((S)-2-pirrolidin-1-ilo metil-pirrolidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6 y (S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis S)

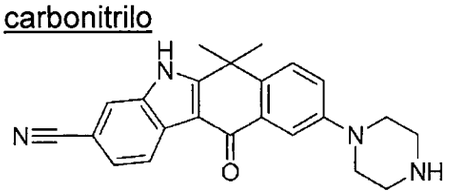
[0578]

340

[Ejemplo 425]

Compuesto J7-7

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6 y piperazina.

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

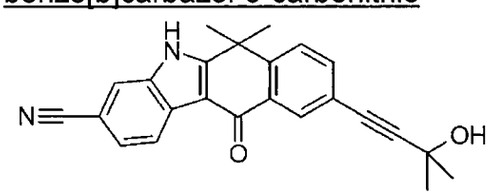
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[0579]

[Ejemplo 426]

Compuesto J7-8

9-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6.

LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

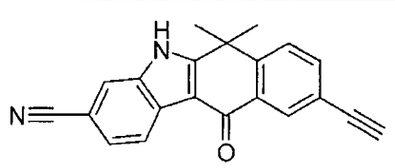
Tiempo de retención de HPLC: 2,16 min (condición de análisis S)

[0580]

[Ejemplo 427]

Compuesto J7-9

9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-8.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 31 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 23 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 02 (1 H, d, J = 1. 3 Hz), 7. 93 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 78 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 8 Hz), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 1, 1. 3 Hz), 4. 31 (1 H, s), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

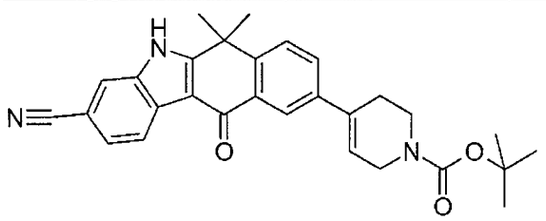
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[0581]

[Ejemplo 428]

Compuesto J7-10-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

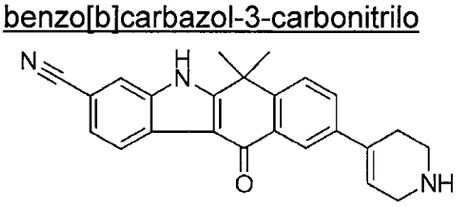
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis S)

[0582]

[Ejemplo 429]

Compuesto J7-10-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-1.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

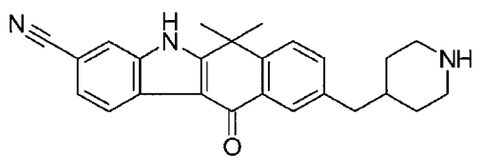
Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis S)

[0583]

[Ejemplo 430]

Compuesto J7-11-1

9-(Piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-25-1 y Compuesto B2-25-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J6.

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

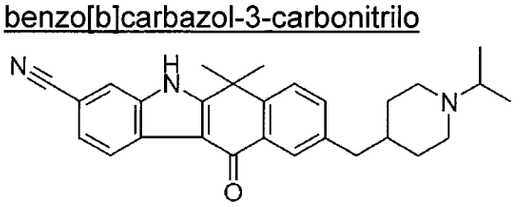
Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[0584]

[Ejemplo 431]

Compuesto J7-11-2

9-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-11-1 y acetona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 79 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 98 (1 H, d, 1. 8 Hz), 7. 79 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 61 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 51-7. 49 (1 H, m), 2. 74 (2 H, d, 11. 0 Hz), 2. 64-2. 60 (3 H, m), 2. 04 (2 H, t, 10. 7 Hz), 1. 77 (6 H, s), 1. 60-1. 51 (3 H, m), 1. 23-1. 14 (2 H, m), 0. 94 (6 H, d, 6. 7 Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

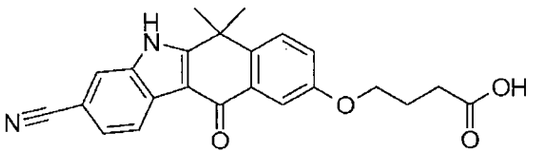
[0585]

343

[Ejemplo 432]

Compuesto J7-12

ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico



Se disolvió 9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto J5, 30 mg, 0,099 mmol), éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (24,9 µl, 0,198 mmol) y carbonato de cesio (64,5 mg, 0,198 mmol) en DMA (0,20 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 4 hr. Se agregó agua a la solución de la reacción, la cual luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido amarillo obtenido luego de la concentración bajo presión reducida se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH) para obtener éster metílico del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilo oxi)-butírico como un intermediario.

El intermediario se disolvió en MeOH (0,50 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (6 mol/l) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de la reacción se agregó con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo un sólido blanco, el cual luego se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (19,0 mg, 70%).

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

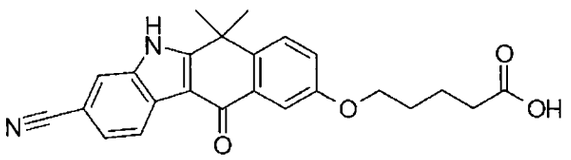
Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis F)

[0586]

[Ejemplo 433]

Compuesto J7-13

ácido 5-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-pentanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto J7-12, se hizo reaccionar Compuesto J5 y éster metílico del ácido 5-bromo-pentanoico para obtener el compuesto buscado (19,5 mg, 64%).

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

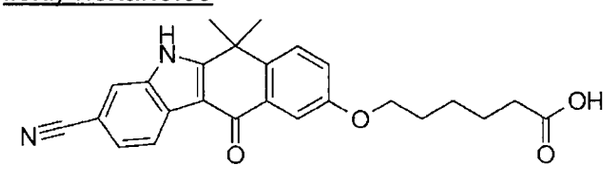
Tiempo de retención de HPLC: 2,49 min (condición de análisis F)

[0587]

[Ejemplo 434]

Compuesto J7-14

ácido 6-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-hexanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto J7-12, se hizo reaccionar Compuesto J5 y éster etílico del ácido 6-bromo-hexanoico para obtener el compuesto buscado (19,6 mg, 66%).

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

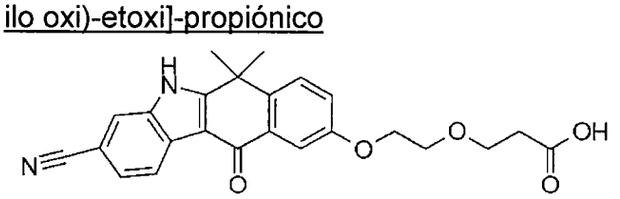
Tiempo de retención de HPLC: 2,61 min (condición de análisis F)

[0588]

[Ejemplo 435]

Compuesto J7-15

ácido 3-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilo oxi)-etoxi]-propiónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se hizo reaccionar Compuesto JJ2 y éster tert-butílico del ácido 3-(2-hidroxi-

345

etoxi)-propiónico para obtener éster tert-butílico del ácido 3-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilo oxi)-etoxi]-propiónico.

El resultado se disolvió en DMA (0,30 ml), se agregó cianuro de cobre (25,5 mg, 0,285 mmol), y se agitó a 200°C por 1 hr bajo irradiación con microondas. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en cloruro de metileno (0,75 ml). A la solución se agregó TFA (250 μl) y se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Luego, los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH) para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 14%).

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

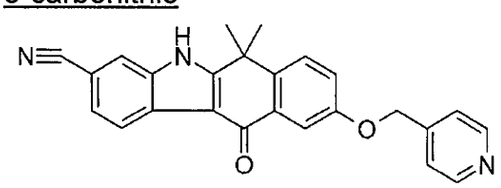
Tiempo de retención de HPLC: 2,31 min (condición de análisis F)

[0589]

[Ejemplo 436]

Compuesto J7-16

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-4-ilo metoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J5 y piridin-4-il-metanol (sólido amarillo pálido, 6,1 mg, 31%).

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis F)

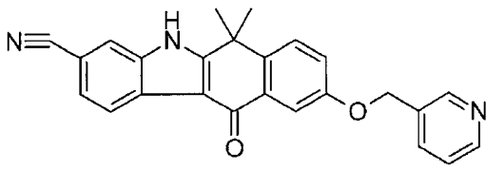
[0590]

[Ejemplo 437]

Compuesto J7-17

346

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-3-ilmetoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J5 y piridin-3-il-metanol (sólido amarillo pálido, 7,9 mg, 38%).

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

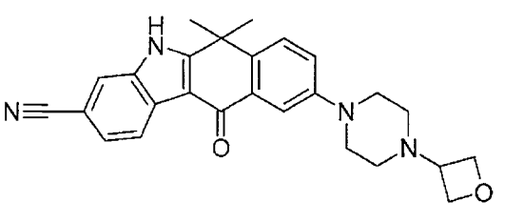
Tiempo de retención de HPLC: 1,99 min (condición de análisis F)

[0591]

[Ejemplo 438]

Compuesto J8-1

6,6-Dimetil-9-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-7 y oxetan-3-ona.

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

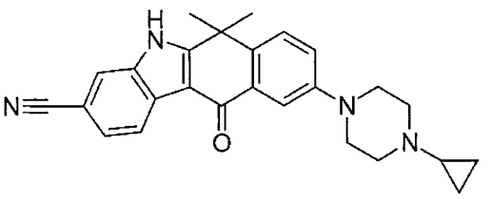
[0592]

[Ejemplo 439]

Compuesto J8-2

9-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

347



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-7 y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

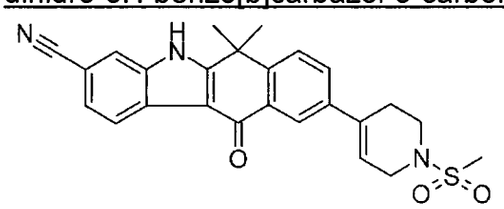
Tiempo de retención de HPLC: 1,39 min (condición de análisis S)

[0593]

[Ejemplo 440]

Compuesto J8-3

9-(1-Metansulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-2.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 81 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 26 (1 H, d, 2,4 Hz), 8. 01 (1 H, s), 7. 88-7. 81 (2 H, m), 7. 61 (1 H, d, 7. 9 Hz), 6. 36 (1 H, s), 3. 93 (2 H, d, 3. 0 Hz), 3. 45 (2 H, t, 5. 8 Hz), 2. 97 (3 H, s), 2. 73-2. 70 (2 H, m), 1. 78 (6 H, s)

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

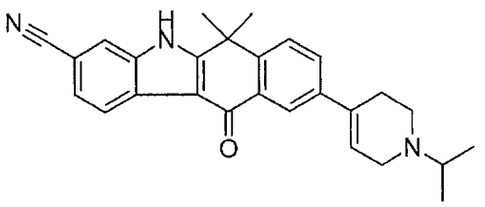
Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (condición de análisis S)

[0594]

[Ejemplo 441]

Compuesto J8-4

9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-2 y acetona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 82 (1 H, s), 8. 33 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 22 (1 H, d, 1. 8 Hz), 8. 02 (1 H, s), 7. 84 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 78 (1 H, dd, 8. 2, 2. 1 Hz), 7. 62 (1 H, d, 7. 9 Hz), 6. 32 (1 H, t, 3. 7 Hz), 3. 23-3. 20 (2 H, m), 2. 83-2. 76 (1 H, m), 2. 72 (2 H, t, 5. 5 Hz), 2. 56-2. 54 (2 H, m), 1. 78 (6 H, s), 1. 06 (6 H, d, 6. 7 Hz)

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

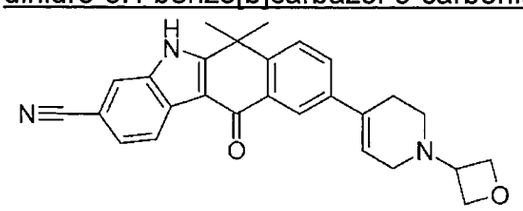
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

[0595]

[Ejemplo 442]

Compuesto J8-5

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 81 (1 H, br. s), 8. 34 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 22 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 03 (1 H, s), 7. 76-7. 90 (2 H, m), 7. 64 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 8 Hz), 6. 25-6. 34 (1 H, m), 4. 60 (2 H, dd, J = 6. 6, 6. 0 Hz), 4. 52 (2 H, dd, J = 6. 6, 6. 0 Hz), 3. 57 (1 H, t, J = 6. 0 Hz), 3. 03 (2 H, m), 2. 55 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s).

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

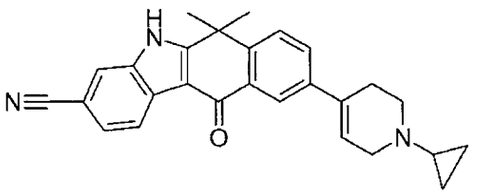
Tiempo de retención de HPLC: 1,34 min (condición de análisis S)

[0596]

[Ejemplo 443]

Compuesto J8-6

9-(1-Ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-2 y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano.

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

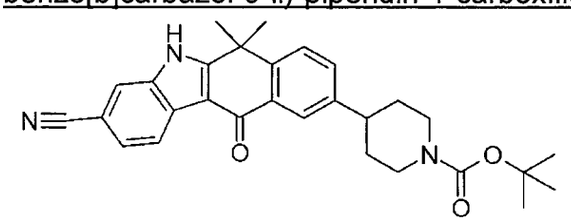
Tiempo de retención de HPLC: 1,36 min (condición de análisis S)

[0597]

[Ejemplo 444]

Compuesto J9-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J7-10-1.

LCMS: m/z 414, 470 $[M+H]^+$

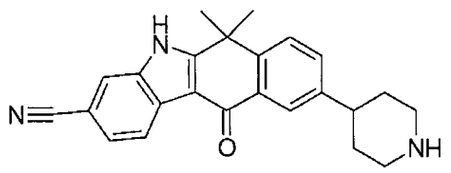
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis S)

[0598]

[Ejemplo 445]

Compuesto J9-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J9-1.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

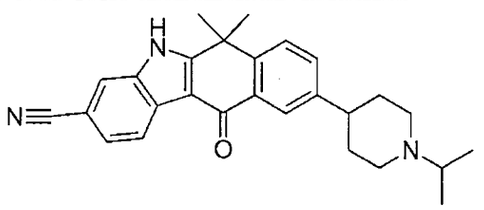
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis S)

[0599]

[Ejemplo 446]

Compuesto J9-3

9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J9-2 y 2-bromopropano.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 83 (1 H, s), 8. 34 (2 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 05 (2 H, m), 7. 82 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 61 (2 H, m), 3. 02 (2 H, br), 2. 42 (2 H, br), 1. 76 (6 H, s), 1. 06 (6 H, d, J = 6. 4 Hz).

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

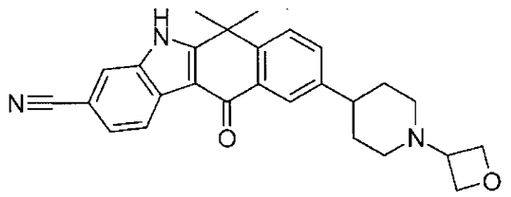
[0600]

[Ejemplo 447]

Compuesto J9-4

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

351



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J8-5.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

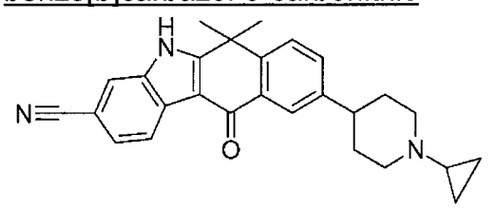
Tiempo de retención de HPLC: 1,26 min (condición de análisis S)

[0601]

[Ejemplo 448]

Compuesto J9-5

9-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto J8-6.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

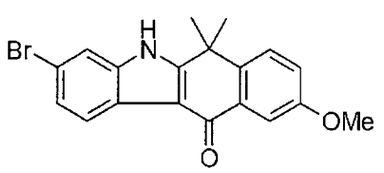
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

[0602]

[Ejemplo 449]

Compuesto JJ1

3-Bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 6-Metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto J2, 2,15 g, 10,5 mmol) y sal de ácido clorhídrico de 3-bromofenilhidrazina (3,11 g, 1,3 eq.) en ácido acético (12 ml), y se agitó a 100°C por 2,5 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de

etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de filtrar, se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en THF (30 ml) y agua (3 ml), se agregó DDQ (5,96 g, 2,5 eq.) a 0°C, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se agregó con MTBE, se lavó con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y la concentración bajo presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido marrón, 1,80 g, 46%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 4 (1 H, s), 8. 12 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 79 (1 H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 67-7. 68 (2 H, m), 7. 40 (1 H, dd, J = 1. 7, 8. 6 Hz), 7. 26 (1 H, dd, J = 2. 6, 8. 9 Hz), 3. 86 (3 H, s), 1,72 (6 H, s),

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

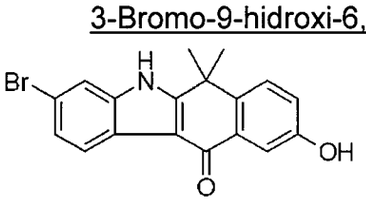
Tiempo de retención de HPLC: 6,45 min (condición de análisis H)

[0603]

[Ejemplo 450]

Compuesto JJ2

3-Bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se agitó 3-bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ1, 1,50 g, 4,05 mmol) y cloruro de piridinio (15,2 g, 32,5 eq.) a 160°C por 12 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, se agregó agua y acetato de etilo y la suspensión resultante se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y concentración bajo presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido marrón, 1,47 g, 100%).

353

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 4 (1 H, s), 9. 71 (1 H, s), 8. 11 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 64-7. 68 (2 H, m), 7. 57 (1 H, d, J = 3. 0 Hz), 7. 38 (1 H, dd, J = 1. 7, 8. 2 Hz), 7. 07 (1 H, dd, J = 3. 0, 8. 6 Hz), 1,69 (6 H, s),

LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

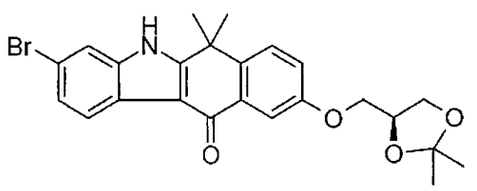
Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis F)

[0604]

[Ejemplo 451]

Compuesto JJ3-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 3-bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ2, 356 mg, 1,00 mmol) y trifenilfosfina (317 mg, 1,2 eq.) se agregó THF (3 ml), seguido por la adición por goteo de ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (148 μl, 1,2 eq.) y ácido diisopropilo azodicarboxílico (252 μl, 1,3 eq.). La mezcla luego se agitó a 50°C por 2 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y la concentración bajo presión reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para dar el sólido, el cual luego se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo blanco, 241,6 mg, 51%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 4 (1 H, s), 8. 12 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 79 (1 H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 67-7. 69 (2 H, m), 7. 40 (1 H, dd, J = 1. 8, 8. 2 Hz), 7. 28 (1 H, dd, J = 3. 0, 8. 9 Hz), 4. 41-4. 48 (1 H, m), 4. 06-4. 17 (2 H, m), 3. 79-3. 85 (1 H, m), 1. 72 (3 H, s), 1. 38 (3 H, s), 1. 33 (3 H, s),

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis F)

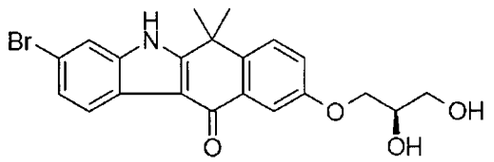
[0605]

354

[Ejemplo 452]

Compuesto JJ3-2

3-Bromo-9-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 18,7 mg, 0,0398 mmol) en metanol (1 ml) y THF (0,3 ml), se agregó ácido clorhídrico 1 N (5 gotas) y se agitó a 50°C por 1 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y a los residuos resultantes se agregó diclorometano, y el sólido se separó mediante filtración para obtener el compuesto del título (polvo amarillo, 16,8 mg, 98%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 43(1 H, s), 8. 12 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 78 (1 H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 67-7. 70 (2 H, m), 7. 40 (2 H, dd, J = 1. 8, 8. 6 Hz), 7. 27 (2 H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz), 4. 43 (2 H, brs), 4. 12 (1 H, dd, J = 9. 9, 4. 3 Hz), 3. 96 (1 H, dd, J = 9. 7, 6. 1 Hz), 3. 85 (1 H, dd, J = 9. 9, 5. 6 Hz), 3. 48 (2 H, d, J = 5. 6 Hz), 1. 72 (6 H, s),

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

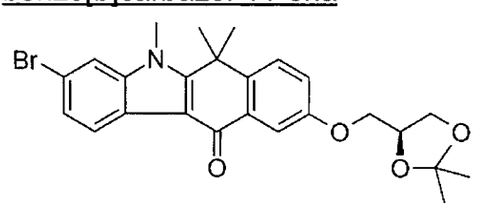
Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis F)

[0606]

[Ejemplo 453]

Compuesto JJ4-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



A la mezcla de 3-bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 33,2 mg, 0,0706

355

mmol) y hidruro de sodio (60% en aceite, 6,4 mg, 2,3 eq.), se agregó DMA (0,55 ml) y yoduro de metilo (0,015 ml, 3,4 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se agregó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el sólido resultante se lavó con MTBE para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 31,2 mg, 91%).

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

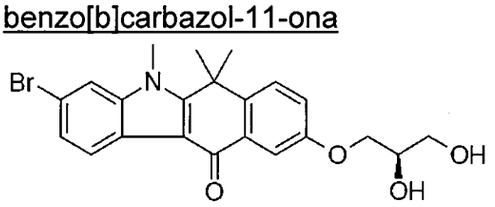
Tiempo de retención de HPLC: 3,34 min (condición de análisis F)

[0607]

[Ejemplo 454]

Compuesto JJ4-2

3-Bromo-9-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto JJ4-1 (sólido amarillo, 13,3 mg, 83%).

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

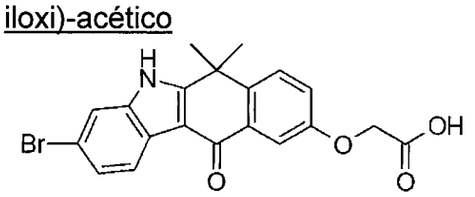
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis F)

[0608]

[Ejemplo 455]

Compuesto JJ5

ácido (3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-acético



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó éster metílico del ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-acético se preparó a partir del Compuesto JJ2 y éster metílico del ácido hidroxiacético. El resultado se disolvió en MeOH (0,35 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (6 mol/l), y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La solución de la reacción se agregó con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego de la concentración bajo presión reducida, sólido blanco se obtuvo, el cual luego se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (11,2 mg, 48%).

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

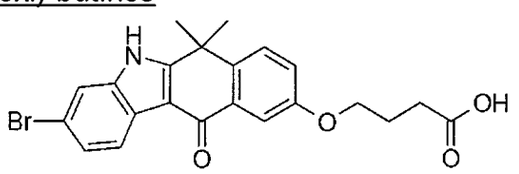
Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min (condición de análisis F)

[0609]

[Ejemplo 456]

Compuesto JJ6

ácido 4-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico



Se disolvió 3-bromo-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ2, 20 mg, 0,056 mmol), éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (7,0 µl, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (36,6 mg, 0,112 mmol) en DMA (0,09 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego, se agregó éster metílico del ácido 4-bromo-butírico (7,0 µl, 0,056 mmol) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 hr, seguido por agitación adicional a 45°C por 30 min. La solución de la reacción se agregó con agua, se extrajo con éter dietílico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego de la concentración bajo presión reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener éster metílico del ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-

357

benzo[b]carbazol-9-iloxi)-butírico. Este compuesto se disolvió en MeOH (0,50 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (6 mol/l), y luego se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La solución de la reacción se agregó con ácido clorhídrico (3 mol/l), se extrajo con éter dietílico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener sólido blanco. Este sólido blanco se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (6,1 mg, 25%).

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

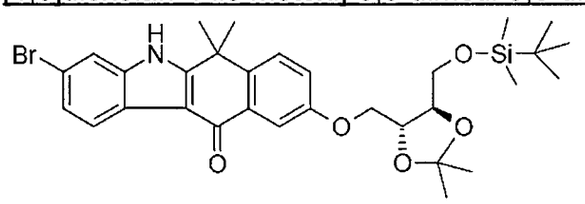
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis F)

[0610]

[Ejemplo 457]

Compuesto JJ7-1

3-Bromo-9-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, el compuesto del título (sólido blanco, 111,5 mg, 65%) se preparó a partir del Compuesto JJ2 y [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

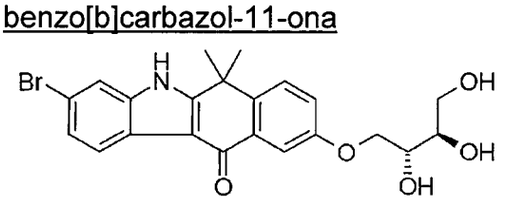
Tiempo de retención de HPLC: 4,04 min (condición de análisis F)

[0611]

[Ejemplo 458]

Compuesto JJ7-2

3-Bromo-6,6-dimetil-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



358

3-Bromo-9-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ7-1, 13,7 mg, 0,0223 mmol) se disolvió en THF (0,15 ml) y metanol (0,1 ml), se agregó ácido sulfúrico 0,5 M (0,05 ml), y luego se agitó a 60°C por 3 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 8,4 mg, 82%).

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

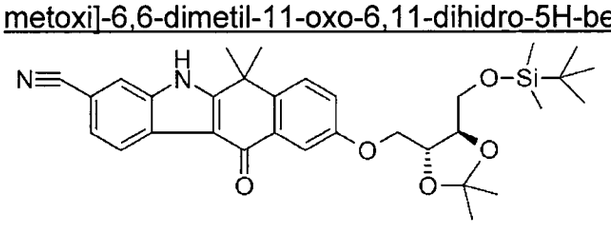
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis F)

[0612]

[Ejemplo 459]

Compuesto JJ8-1

9-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A5-2, el compuesto del título (11,1 mg, 50%) se preparó a partir del Compuesto JJ7-1 y [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

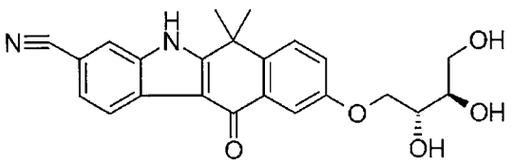
Tiempo de retención de HPLC: 3,84 min (condición de análisis F)

[0613]

[Ejemplo 460]

Compuesto JJ8-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ7-2, se preparó el compuesto del título a partir de 9-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto JJ8-1) (sólido blanco, 7,8 mg, 97%).

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

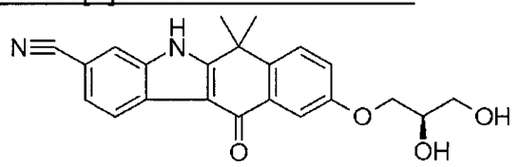
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis F)

[0614]

[Ejemplo 461]

Compuesto JJ9-1

9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A 3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto JJ3-1, 49,5 mg, 0,105 mmol) y cianuro de cobre (90%, 35,3 mg, 3,4 eq.) se agregó DMA (0,5 ml), y la mezcla se irradió con microondas a 200°C por 1 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y la concentración bajo presión reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 8,5 mg, 22%).

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis F)

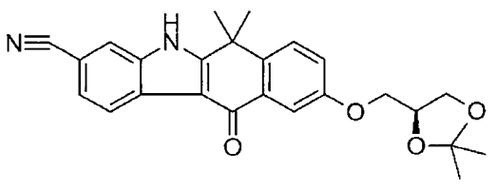
[0615]

~~400~~ 360

[Ejemplo 462]

Compuesto JJ9-2

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto JJ9-1 (sólido blanco, 24,8 mg, 57%).

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

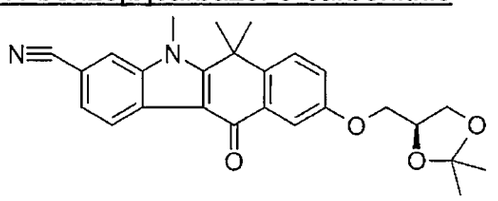
Tiempo de retención de HPLC: 2,81 min (condición de análisis F)

[0616]

[Ejemplo 463]

Compuesto JJ9-3

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ4-1, se preparó el compuesto del título a partir de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto JJ9-2) (17,0 mg, 84%).

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

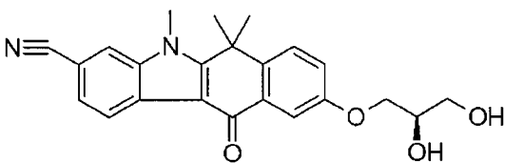
Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis F)

[0617]

[Ejemplo 464]

Compuesto JJ9-4

9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto JJ3-2, se preparó el compuesto del título a partir de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (JJ9-3) (sólido blanco, 12,1 mg, 90%).

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

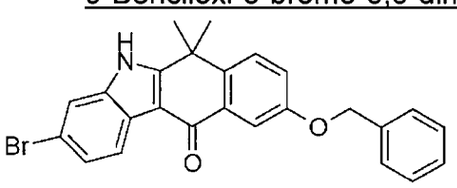
Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis F)

[0618]

[Ejemplo 465]

Compuesto JJ10-1

9-Benciloxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto JJ2 y bromuro de bencilo (18,2 mg, 61%).

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

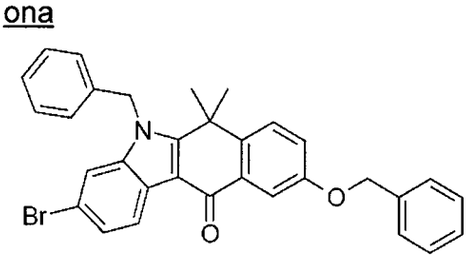
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis D)

[0619]

[Ejemplo 466]

Compuesto JJ10-2

5-Bencil-9-benciloxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto JJ10-1 (5,3 mg, 21%).

LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

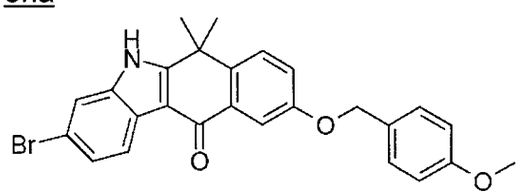
Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis D)

[0620]

[Ejemplo 467]

Compuesto JJ10-3

3-Bromo-9-(4-metoxi-benciloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título haciendo reaccionar Compuesto JJ2 y (4-metoxifenil)-metanol (7,5 mg, 28%).

LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

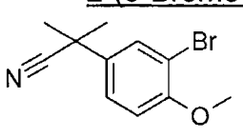
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis D)

[0621]

[Ejemplo 468]

Compuesto K2

2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



A la suspensión en THF de tert-butóxido de potasio (15,35 g, 3 eq.), se agregó (3-bromo-4-metoxifenil)acetonitrilo (Compuesto K1, 10 g, 0,044 mmol), y luego se agitó a 0°C por 1 hr. Luego, se agregó yodometano (8,26 ml, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron

405
303

mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 11,24 g, 100%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 7. 69 (1 H, d, J = 2. 5 Hz), 7. 50 (1 H, dd, J = 8. 6, 2. 5 Hz), 7. 16 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 3. 86 (3 H, s), 1. 67 (6 H, s).

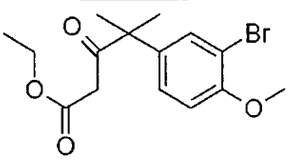
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis S)

[0622]

[Ejemplo 469]

Compuesto K3

éster etílico del ácido 4-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



A la suspensión en THF de cinc (5,72 g, 2 eq.), se agregó ácido metansulfónico (25,6 μl, 0,01 eq.), y luego se agitó a 80°C por 10 min. Luego, se agregó la solución en THF de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (10 g, 39,35 mmol), seguido por la adición de bromoacetato de etilo (11,07 ml, 1,6 eq.) a lo largo de 1 hr. La mezcla se agitó adicionalmente por 30 min. A la solución de la reacción, se agregó ácido clorhídrico 4 M, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa anaranjada, 9,74 g, 72%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 46 (1 H, d, J = 2. 5 Hz), 7. 16 (1 H, dd, J = 8. 6, 2. 5 Hz), 6. 89 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 4. 17-4. 08 (2 H, m), 3. 90 (3 H, s), 3. 26 (2 H, s), 1. 49 (6 H, s), 1. 23 (3 H, t, J = 7. 2 Hz).

LCMS: m/z 343, 345 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,64 min (condición de análisis S)

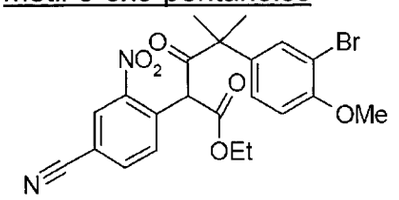
[0623]

[Ejemplo 470]

404
364

Compuesto K4

éster etílico del ácido 4-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Se disolvió éster etílico del ácido 4-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Compuesto K3, 10,3 g, 30,01 mmol) en DMF (80 ml), se agregó carbonato de cesio (24,4 g, 2,5 eq.) y 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo (7,12 g, 1,3 eq.), y luego se agitó a 45°C por 4 hr. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración, y luego de la concentración bajo presión reducida se obtuvo el compuesto del título como un producto crudo (sustancia oleosa amarilla).

LCMS: m/z 489, 491 $[M+H]^+$

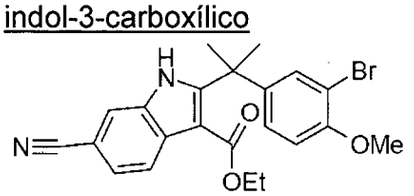
Tiempo de retención de HPLC: 2,85, 3,20 min (condición de análisis S)

[0624]

[Ejemplo 471]

Compuesto K5

éster etílico del ácido 2-[1-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico



Éster etílico del ácido 4-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Compuesto K4), obtenido a partir del procedimiento anterior, se disolvió en THF (140 ml) y agua (70 ml), se agregó $Na_2S_2O_4$ (26,13 g, 5,0 eq.) y se agitó a 50°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 M solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera saturada en orden, y se

365
405

secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cristalización en MeCN (80 ml) para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 8,20 g, 62%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 15 (1 H, s), 8. 07 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 94 (1 H, s), 7. 51 (1 H, dd, J = 8. 5, 1. 2 Hz), 7. 33 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 7. 03 (1 H, dd, J = 8,7, 2. 4 Hz), 6. 96 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 3,97 (2 H, q, J = 7. 3 Hz), 3. 78 (3 H, s), 1,80 (6 H, s), 1. 09 (3 H, t, J = 7. 2 Hz).

LCMS: m/z 441, 443 $[M+H]^+$

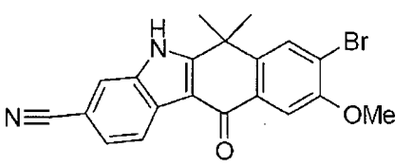
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis S)

[0625]

[Ejemplo 472]

Compuesto K6

8-Bromo-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A pentóxido de fósforo-ácido metansulfónico (12 ml) se agregó éster etílico del ácido 2-[1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto K5, 1,0 g, 2,27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La solución de la reacción se diluyó con MeCN (20 ml), se vertió en agua (20 ml), y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 763 mg, 85%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 84 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 15 (1 H, s), 8. 03 (1 H, s), 7. 77 (1 H, s), 7. 64 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 3. 97 (3 H, s), 1. 75 (6 H, s).

LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis S)

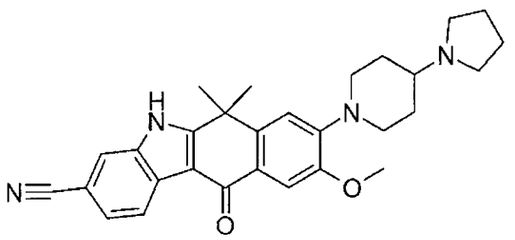
[0626]

[Ejemplo 473]

406
366

Compuesto K7-1

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K6 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

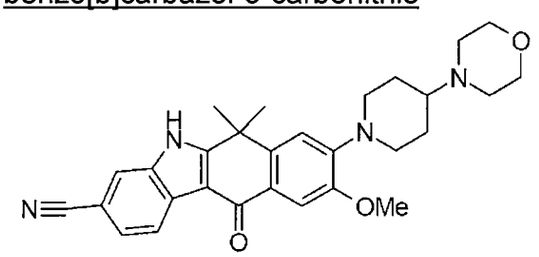
Tiempo de retención de HPLC: 1,37 min (condición de análisis S)

[0627]

[Ejemplo 474]

Compuesto K7-2

9-Metoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-1-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K6 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 63 (1 H, s), 7. 60 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 2 Hz), 7. 16 (1 H, s), 3. 89 (3 H, s), 3. 64 (2 H, brd), 2. 72 (2 H, brd), 1. 91 (2 H, brd), 1. 73 (6 H, s), 1. 57 (2 H, brd).

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

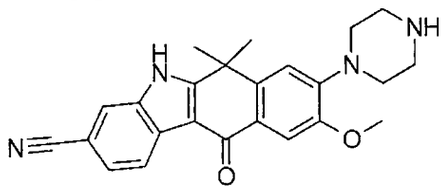
Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (condición de análisis S)

[0628]

[Ejemplo 475]

Compuesto K7-3

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, el compuesto buscado se preparó a partir del Compuesto K6 y piperazina.

LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

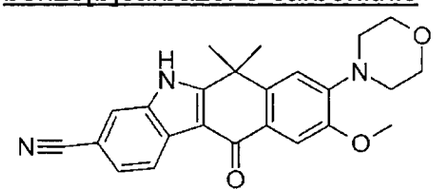
Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

[0629]

[Ejemplo 476]

Compuesto K7-4

9-Metoxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K6 y morfolina.

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

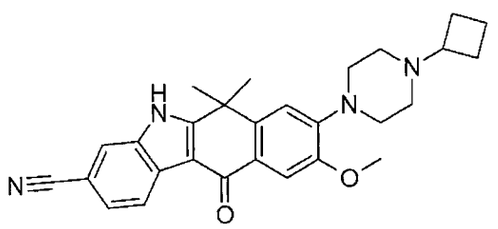
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis S)

[0630]

[Ejemplo 477]

Compuesto K8

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K7-3 y ciclobutanona.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, br. s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 64 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 1, 1. 3 Hz), 7. 16 (1 H, s), 3. 88 (3 H, s), 3. 60 (1 H, t, J = 6. 2 Hz), 3. 10-3. 25 (4 H, m), 2. 77 (1 H, t, J = 7. 1 Hz), 2. 35-2. 51 (4 H, m), 1. 74(6 H, s), 1. 58-2. 08(6 H, m).

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

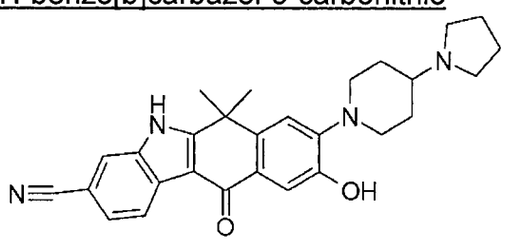
Tiempo de retención de HPLC: 1,45 min (condición de análisis S)

[0631]

[Ejemplo 478]

Compuesto K9-1

9-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto K7-1.

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

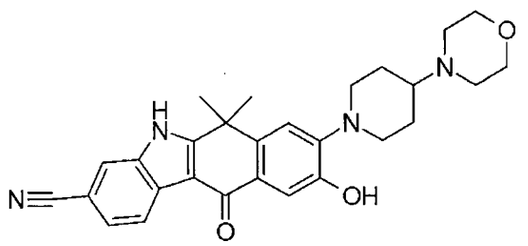
Tiempo de retención de HPLC: 1,22 min (condición de análisis S)

[0632]

[Ejemplo 479]

Compuesto K9-2

9-Hidroxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K7-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 65 (1 H, s), 9. 61 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 59-7. 56 (2 H, m), 7. 10 (1 H, s), 3. 71 (2 H, brd, J = 11. 2 Hz), 3,60 (4 H, m), 2. 66 (2 H, m), 1. 88 (2 H, brd, J = 9. 7 Hz), 1. 71 (6 H, s), 1. 57 (2 H, brd).

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

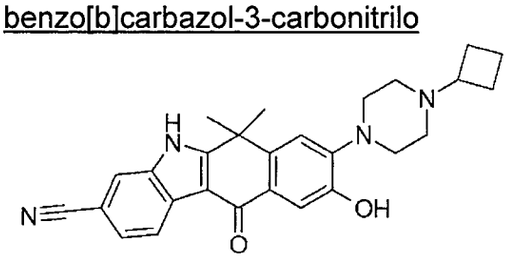
Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis S)

[0633]

[Ejemplo 480]

Compuesto K9-3

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K8.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 66 (1 H, br. s), 9. 67 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 56-7. 60 (2 H, m), 7,09 (1 H, s), 3. 10-3. 24 (4 H, m), 2. 77 (1 H, t, J = 7. 5 Hz), 2. 37-2. 49 (4 H, m), 1. 52-2. 07 (6 H, m), 1. 72 (6 H, s).

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 min (condición de análisis S)

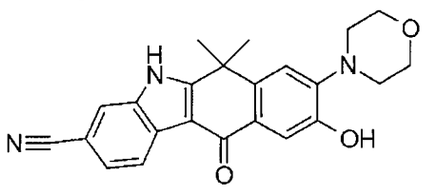
[0634]

[Ejemplo 481]

410
370

Compuesto K9-4

9-Hidroxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K7-4.

LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

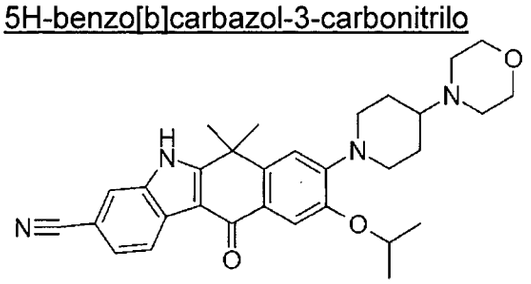
Tiempo de retención de HPLC: 1,67 min (condición de análisis S)

[0635]

[Ejemplo 482]

Compuesto K10-1

9-Isopropoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-2 y 2-bromopropano.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 68 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 60 (2 H, m), 7. 14 (1 H, s), 4. 72-4. 63 (2 H, m), 3. 71 (2 H, brd, J = 10. 7 Hz), 3,59 (6 H, m), 2. 68 (2 H, t, J = 12. 9 Hz), 2. 27 (2 H, brd), 1. 90 (2 H, brd), 1. 73 (6 H, s), 1. 56 (2 H, br), 1. 34 (6 H, d, J = 5. 9 Hz).

LCMS: m/z 513 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

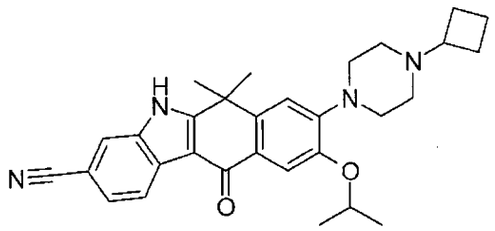
[0636]

[Ejemplo 483]

Compuesto K10-2

ATT 371

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-3 y 2-yodopropano.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 29 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 56-7. 63 (2 H, m), 7. 14 (1 H, s), 4. 62-4. 74 (1 H, m), 3. 10-3. 26 (4 H, m), 2. 69-2. 85 (1 H, m), 2. 35-2. 48 (4 H, m), 1. 57-2. 08 (6 H, m), 1. 73 (6 H, s), 1. 32 (6 H, d, J = 6. 1 Hz).

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

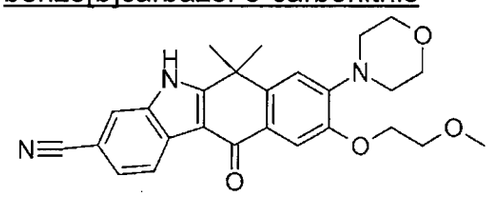
Tiempo de retención de HPLC: 1,65 min (condición de análisis S)

[0637]

[Ejemplo 484]

Compuesto K10-3

9-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-4 y 1-bromo-2-metoxietano.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 67 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 98 (1 H, s), 7. 64 (1, s), 7. 58 (1 H, d, 7. 9 Hz), 7. 16 (1 H, s), 4. 18-4. 22 (2 H, m), 3. 72-3. 80 (6 H, m), 3. 35 (3 H, s), 3. 18-3. 24 (4 H, s), 1. 74 (1 H, s)

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

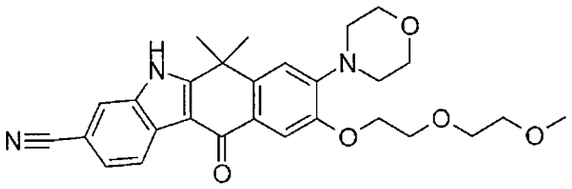
Tiempo de retención de HPLC: 3,23 min (condición de análisis W)

[0638]

[Ejemplo 485]

Compuesto K10-4

9-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-4 y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano.

LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

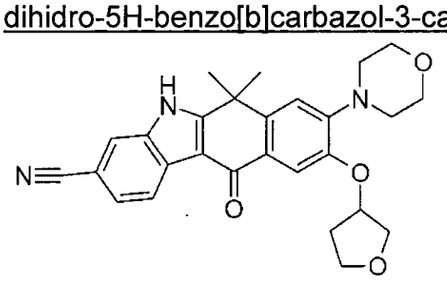
Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis W)

[0639]

[Ejemplo 486]

Compuesto K10-5

6,6-Dimetil-8-morfolin-1-il-11-oxo-9-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-4 y 3-mesiloxitetrahidrofurano.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

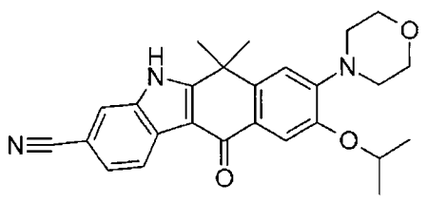
Tiempo de retención de HPLC: 3,20 min (condición de análisis W)

[0640]

[Ejemplo 487]

Compuesto K10-6

9-Isopropoxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-4 y 2-bromopropano.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 70 (1 H, br. s), 8. 32-8. 29 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 63 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 16 (1 H, s), 4. 75-4. 66 (1 H, m), 3. 77 (4 H, m) 3. 19 (4 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 35 (3 H, s), 1. 33 (3 H, s)

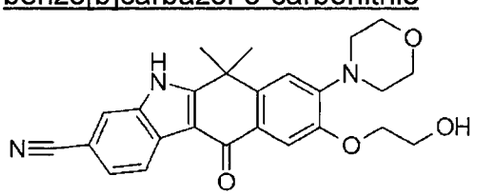
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

[0641]

[Ejemplo 488]

Compuesto K10-7

9-(2-Hidroxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-4 y 2-bromoetanol.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 71 (1 H, br. s), 8. 33-8. 30 (1 H, d, 8. 08 Hz), 8. 00 (1 H, s), 7. 63 (1 H, s), 7. 62-7. 59 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 16 (1 H, s), 4. 13-4. 09 (2 H, t, 4. 61 Hz), 3. 81-3. 78 (2 H, t, 4. 61 Hz), 3. 78 (4 H, m) 3. 23 (4 H, m), 1,75 (6 H, s)

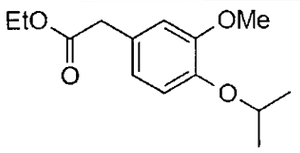
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

[0642]

[Ejemplo 489]

Compuesto L2-1

éster de acetato de (4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-etilo



Se disolvió éster de acetato de (4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-etilo (Compuesto L1-1, 3,0 g, 14,27 mmol) en DMF (70 ml), se agregó 2-yodopropano (2,9 ml, 2,0 eq.) y carbonato de potasio (3,94 g, 2,0 eq.), y se agitó a 80°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (sustancia oleosa amarilla, 2,61 g, 73%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 6. 88 (2 H, m), 6. 74 (1 H, dd, J = 8. 1, 2. 1 Hz), 4. 52-4,43 (1 H, m), 4. 07 (2 H, q, J = 7. 1 Hz), 3,72 (3 H, s), 3. 56 (2 H, s), 1. 23 (6 H, d, J = 6. 1 Hz), 1. 18 (3 H, t, J = 7. 1 Hz).

LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

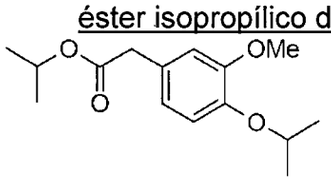
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis S)

[0643]

[Ejemplo 490]

Compuesto L2-2

éster isopropílico del ácido (4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-acético



Se disolvió ácido (4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético (Compuesto L1-2, 1,5 g, 8,23 mmol) en DMF (30 ml), se agregó 2-yodopropano (3,3 ml, 4,0 eq.) y carbonato de potasio (4,55 g, 4,0 eq.), y se agitó a 80°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El

agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (sustancia oleosa amarilla, 1,21 g, 55%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 6. 87 (2 H, s+d), 6. 73 (1 H, dd, J = 8. 1, 2. 1 Hz), 4. 94-4. 84 (1 H, m), 4. 52-4. 43 (1 H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 52 (2 H, s), 1. 23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1. 18 (6 H, d, J = 6. 1 Hz).

LCMS: m/z 267 $[M+H]^+$

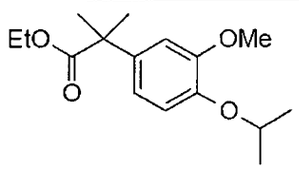
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis S)

[0644]

[Ejemplo 491]

Compuesto L3-1

éster etílico del ácido 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L2-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 6. 90-6. 76 (3 H, m), 4. 53-4. 44 (1 H, m), 4. 06 (2 H, q, J = 7. 1 Hz), 3. 73 (3 H, s), 1. 47 (6 H, s), 1. 23 (6 H, d, J = 6. 1 Hz), 1. 12 (3 H, t, J = 7. 0 Hz).

LCMS: m/z 281 $[M+H]^+$

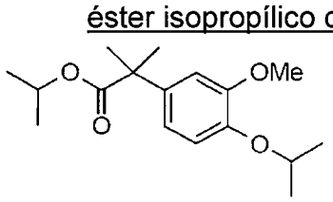
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis S)

[0645]

[Ejemplo 492]

Compuesto L3-2

éster isopropílico del ácido 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L2-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 6. 88 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 6. 79 (2 H, m), 4. 94-4. 84 (1 H, m), 4. 53-4. 44 (1 H, m), 3. 72 (3 H, s), 1. 45 (6 H, s), 1. 23 (6 H, d, J = 6. 1 Hz), 1. 12 (6 H, d, J = 6. 3 Hz).

LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

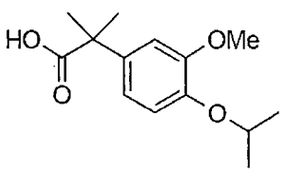
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis S)

[0646]

[Ejemplo 493]

Compuesto L4

ácido 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



Se disolvió éster etílico del ácido 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (Compuesto L3-1, 1,45 g, 5,17 mmol) en THF (13 ml) y EtOH (13 ml), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10,3 ml, 2,0 eq.), y se agitó a 80°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 1,10 g, 84%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 26 (1 H, s), 6. 90-6. 80 (3 H, m), 4. 49 (1 H, m), 3. 73 (3 H, s), 1. 45 (6 H, s), 1. 23 (6 H, d, J = 6. 1 Hz).

LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

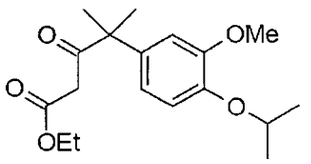
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis S)

[0647]

[Ejemplo 494]

Compuesto L5

éster etílico del ácido 4-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



A ácido 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (Compuesto L4, 1,4 g, 5,55 mmol) se agregó cloruro de tionilo (10 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente por 5 hr. De acuerdo a la concentración bajo presión reducida, el cloruro de tionilo no reaccionado se retiró para obtener el cloruro de ácido correspondiente.

A MeCN (40 ml), se agregó sal de potasio de éster monoetílico de ácido malónico (1,98 g, 2,1 eq.), trietilamina (2,47 ml, 3,2 eq.), y cloruro de magnesio (1,32 g, 2,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución en MeCN (15 ml) del cloruro de ácido preparado a partir de lo anterior por goteo. Luego de completarse la adición por goteo, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por durante la noche. El MeCN se retiró mediante destilación y se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se agregaron con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se extrajo con tolueno, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (sustancia oleosa amarilla, 1,45 g, 81%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 6. 94 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 6. 76 (2 H, m), 4. 56-4. 47 (1 H, m), 4. 00 (2 H, q, J = 7. 1 Hz), 3. 74 (3 H, s), 3. 38 (2 H, s), 1. 41 (6 H, s), 1. 24 (6 H, d, J = 6. 1 Hz), 1. 12 (3 H, t, J = 7. 3 Hz).

LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,45, 3,03 min (condición de análisis S)

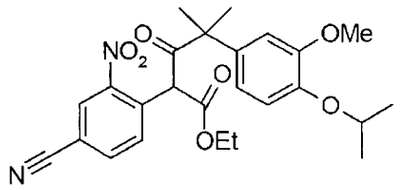
[0648]

[Ejemplo 495]

Compuesto L6

440
578

Éster etílico del ácido 2-(4-Ciano-2-nitro-fenil)-4-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 35 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 14 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 9 Hz), 7. 67 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 6. 68 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 59 (1 H, dd, J = 8. 4, 2. 0 Hz), 6. 45 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 5. 44 (1 H, s), 4. 43 (1 H, m), 4. 09 (2 H, q, J = 7. 1 Hz), 3. 53 (3 H, s), 1. 59 (3 H, s), 1. 35 (3 H, s), 1. 24 (6 H, dx2), 1. 13 (3 H, t, J = 7. 1 Hz).

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

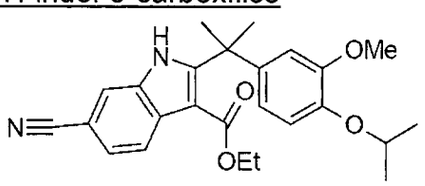
Tiempo de retención de HPLC: 2,85, 3,10 min (condición de análisis S)

[0649]

[Ejemplo 496]

Compuesto L7

éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto K5, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L6.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 04 (1 H, s), 8. 05 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 93 (1 H, s), 7. 49 (1 H, dd, J = 8. 4, 1. 5 Hz), 6. 79 (2 H, m), 6. 54 (1 H, dd, J = 8. 3, 1. 9 Hz), 4. 43 (1 H, t, J = 6. 1 Hz),. 3. 94 (2 H, q, J = 7. 0 Hz), 3. 65 (3 H, s), 1. 81 (6 H, s), 1. 21 (6 H, d, J = 5. 9 Hz), 1. 05 (3 H, t, J = 7. 1 Hz).

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis S)

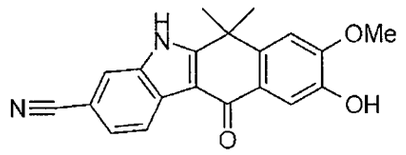
[0650]

449
379

[Ejemplo 497]

Compuesto L8-1

9-Hidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió éster etílico del ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto L7, 1,25 g, 2,97 mmol) en MeCN (18 ml), se agregó ácido metansulfónico (3,75 ml), y luego se agitó a 50°C por 8 hr. Se agregó hexano a la solución de la reacción, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 185 mg, 19%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 67 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 59 (2 H, m), 7. 28 (1 H, s), 3. 93 (3 H, s), 1. 75 (6 H, s).

LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

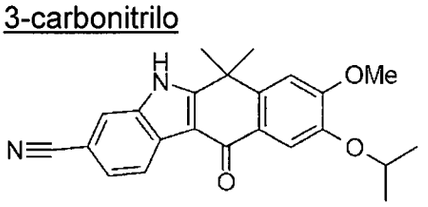
Tiempo de retención de HPLC: 1,73 min (condición de análisis S)

[0651]

[Ejemplo 498]

Compuesto L8-2

9-Isopropoxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Al material filtrado obtenido a partir de la síntesis del Compuesto L8-1, se agregó agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. El resultado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y la concentración se llevó a cabo bajo presión reducida para obtener el compuesto buscado (amorfo rojo, 830 mg, 75%).

420
380

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 72 (1 H, s), 8. 31 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 01 (1 H, d, J = 0. 7 Hz), 7. 66 (1 H, s), 7. 61 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz), 7. 33 (1 H, s), 4. 65 (1 H, m), 3. 93 (3 H, s), 1. 77 (6 H, s), 1. 32 (6 H, d, J = 6. 1 Hz).

LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$

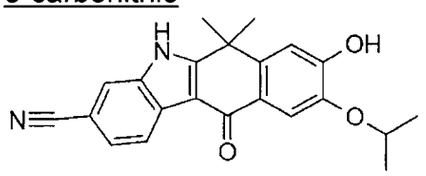
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[0652]

[Ejemplo 499]

Compuesto L9

8-Hidroxi-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L8-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 69 (1 H, s), 9. 69 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 99 (1 H, s), 7. 65 (1 H, s), 7. 60 (1 H, dd, J = 8. 2, 1. 2 Hz), 7. 17 (1 H, s), 4. 64 (1 H, m), 1. 69 (6 H, s), 1. 32 (6 H, d, J = 6. 1 Hz).

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

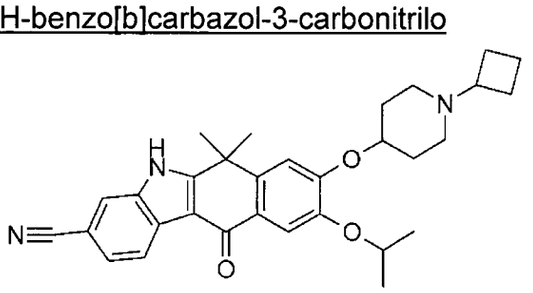
Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis S)

[0653]

[Ejemplo 500]

Compuesto L10-1

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L9 y 1-ciclobutilpiperidin-4-ol.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 31 (1 H, br. s), 8. 54-8. 50 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 90 (1 H, s), 7. 77 (1 H, s), 7. 59-7. 55 (1 H, m), 7. 09 (1 H, s), 4. 70-4. 61 (1 H, m), 4. 52-4. 43 (1 H, m), 2. 79-2. 73 (1 H, m), 2. 70-2. 60 (2 H, m), 2. 25-2. 16 (2 H, m), 2. 09-1. 99 (4 H, m), 1. 98-1. 88 (4 H, m), 1. 77 (6 H, s), 1. 72-1. 58 (2 H, m), 1. 39 (3 H, s), 1. 37 (3 H, s)

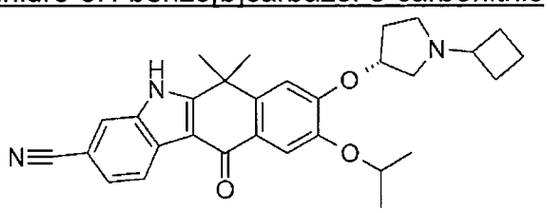
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

[0654]

[Ejemplo 501]

Compuesto L10-2

8-((R)-1-Ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto L9 y (S)-1-ciclobutilpirrolidin-3-ol.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 10. 63 (1 H, br. s), 8. 51-8. 48 (1 H, d, 8. 08 Hz), 7. 89 (1 H, s), 7. 85 (1 H, s), 7. 55-7. 51 (1 H, m), 6. 99 (1 H, s), 5. 03-4. 97 (1 H, m), 4. 71-4. 62 (1 H, m), 3. 07-292 (2 H, m), 2. 84-2. 73 (2 H, m), 2. 64-2. 53 (1 H, m), 2. 36-2. 23 (2 H, m), 2. 10-1. 97 (2 H, m), 1. 83-1. 67 (2 H, m), 1. 78 (6 H, s), 1. 53-1. 46 (2 H, m), 1. 39 (3 H, s), 1. 37 (3 H, s)

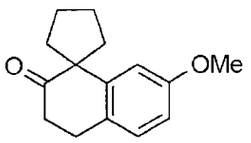
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[0655]

[Ejemplo 502]

Compuesto M1

7-Metoxi-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopentan-1,1'-naftalen]-2-ona



A la solución en THF (300 ml) de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1, 0,5 g, 2,84 mmol), se agregó hidruro de sodio (36,4 mg, 2,2 eq.) a 0°C. Luego de agitar por 20 min, se agregó 1,4-dibromobutano (0,74 ml, 1,2 eq.) por goteo, y la mezcla se agitó a 80°C por 4 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 0,31 g, 47%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ□ 1. 79-1. 92(6 H, m), 2. 42-2. 27(m, 2 H), 3. 03(t, 2 H, J = 6. 5 Hz), 3. 81(t, 2 H, J = 6. 5 Hz), 3. 81(s, 3 H), 6. 73(dd, 1 H, J = 2. 7 Hz, 8. 0 Hz), 6. 83(d, 1 H, J = 2. 7 Hz), 7. 09(d, 1 H, J = 8. 0 Hz)

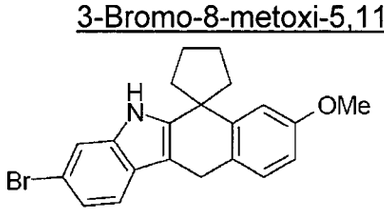
LCMS: m/z 231 $[M+H]^+$

[0656]

[Ejemplo 503]

Compuesto M2

3-Bromo-8-metoxi-5,11-dihidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto M1 y (3-bromo-fenil)-hidrazina.

LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

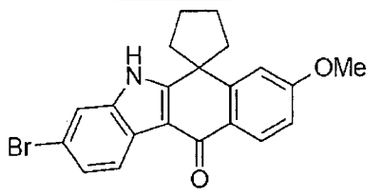
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis Y)

[0657]

[Ejemplo 504]

Compuesto M3

3-Bromo-8-metoxiespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-11(5H)-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto M2.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ□ 2. 11-2. 51(8 H, m), 3. 91(s, 3 H), 6. 98(dd, 1 H, J = 2. 3 Hz, 8. 8 Hz), 7. 01(d, 1 H, J = 2. 3 Hz), 7. 41(dd, 1 H, J = 1. 5 Hz, 8. 4 Hz), 7. 57(d, 1 H, J = 1. 5 Hz), 8. 30(d, 1 H, J = 8. 4 Hz), 8. 35(d, 1H, J = 8. 8 Hz), 8. 69(s, 1 H)

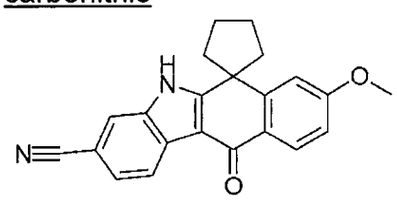
LCMS: m/z 396, 398 $[M+H]^+$

[0658]

[Ejemplo 505]

Compuesto M4

8-Metoxi-11-oxo-5,11-dihidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto M3.

RMN ^{1}H ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ□ 2. 14-2. 37(m, 8 H), 3. 90(s, 3 H), 7. 05-7. 10(m, 2 H), 7,60(dd, 1 H, J = 1. 5 Hz, 8. 4 Hz), 7. 95(s, 1 H), 8. 13(d, 1 H, J = 9. 5 Hz), 8. 30(d, 1 H, J = 8. 4 Hz), 12. 24(s, 1 H)

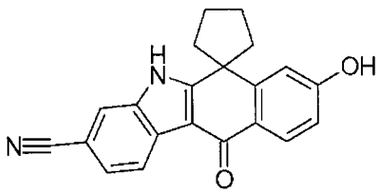
LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

[0659]

[Ejemplo 506]

Compuesto M5

8-Hidroxi-11-oxo-5,11-dihidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto M4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ□ 2. 06-2. 39(m, 8 H), 6. 87(dd, 1 H, J = 1. 9 Hz, 8. 8 Hz), 6. 90(d, 1 H, J = 1. 9 Hz), 7. 57(dd, 1 H, J = 1. 1 Hz, 8. 0 Hz), 7. 95(s, 1 H), 8. 02(d, 1 H, J = 8. 8 Hz), 8. 30(d, 1 H, J = 8. 0 Hz), 10. 29(s, 1H), 12. 25(s, 1 H)

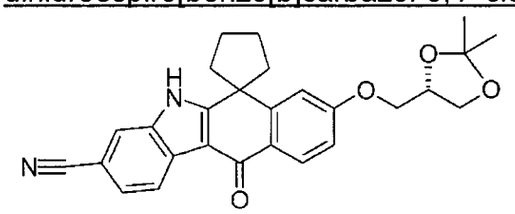
LCMS: m/z 329 $[M+H]^+$

[0660]

[Ejemplo 507]

Compuesto M6-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-11-oxo-5,11-dihidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-3-carbonitrilo



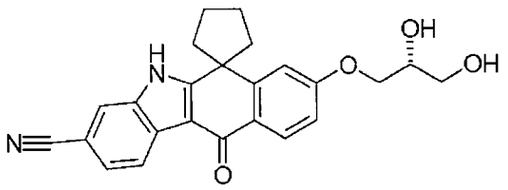
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto M5 y éster (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ílico metílico del ácido tolueno-4-sulfónico .

[0661]

[Ejemplo 508]

Compuesto M6-2

(R)-8-(2,3-Dihidroxipropoxi)-11-oxo-5,11-dihidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto M6-1.

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

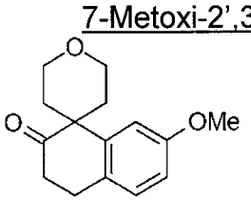
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis U)

[0662]

[Ejemplo 509]

Compuesto N1

7-Metoxi-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[naftalen-1,4'-piran]-2-ona



A la solución en THF (300 ml) de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1, 20 g, 0,11 mol), se agregó hidruro de sodio (9,9 g, 3,7 eq.) a 0°C. Luego de agitar por 10 min, se agregó 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (19 ml, 12 eq.) por goteo, y la mezcla se agitó a 80°C por 3 hr. A la solución de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se llevó a cabo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 13 g, 51%).

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ□ 2. 07(4 H, m), 2,70(t, 2 H, 6. 8 Hz), 3. 12(t, 2 H, 6. 8 Hz), 3,81(s, 3 H), 3. 89(m, 4 H), 6. 75(dd, 1 H, 2,6 Hz, 8. 3 Hz), 6. 9(d, 1 H, 2. 6 Hz), 7. 0(d, 1H, 8. 3 Hz)

LCMS: m/z 247 $[M+H]^+$

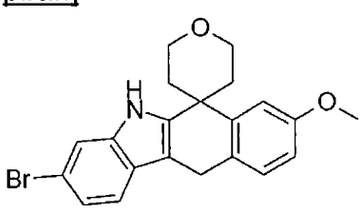
[0663]

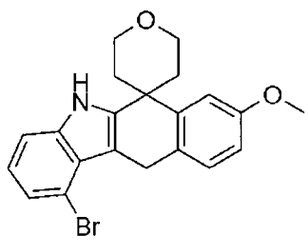
[Ejemplo 510]

Compuesto N2-1, Compuesto N2-2

3-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]

1-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]





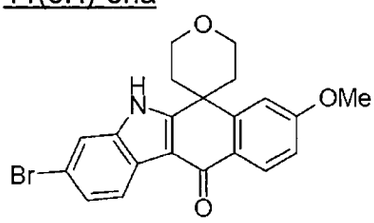
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título como una mezcla a partir del Compuesto N1.

[0664]

[Ejemplo 511]

Compuesto N3

3-Bromo-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N2-1.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 9(2 H, m), 2. 4(m, 2 H), 3. 9(s, 3 H), 4. 0(m, 2 H), 4. 2(m, 2 H), 7. 1(dd, 1 H, 2. 2 Hz, 8. 7 Hz), 7. 3(m, 2 H), 7. 8(d, 1 H, 2. 2 Hz), 8. 1(d, 2 H, 8,7 Hz), 11. 8(s, 1 H)

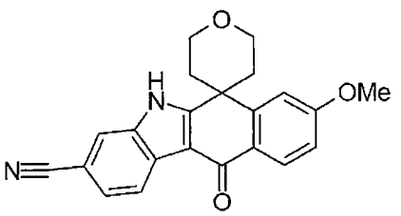
LCMS: m/z 413$(M+1)^+$

[0665]

[Ejemplo 512]

Compuesto N4

8-Metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N3.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 9(m, 2 H), 2. 4(m, 2 H), 3. 9(s, 3 H), 4. 0(m, 2 H), 4. 1(m, 2 H), 7. 1(dd, 1 H, 2. 2 Hz, 8. 7 Hz), 7. 4(d, 1 H, 2. 2 Hz), 7. 6(dd, 1 H, 1. 5 Hz, 8. 3 Hz), 8. 0(s, 1 H), 8. 1(d, 1 H, 8. 7 Hz), 8. 3(d, 1H, 8. 3 Hz), 12. 2(s, 1 H)

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

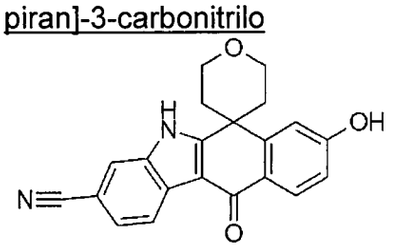
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis U)

[0666]

[Ejemplo 513]

Compuesto N5

8-Hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N4.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2. 0(m, 2 H), 2. 3(m,. 2 H), 4. 0(m, 2 H), 4. 1(m, 2 H), 6. 9(dd, 1 H, 1. 9 Hz, 8. 3 Hz), 7. 3(d, 1 H, 1. 9 Hz), 7. 6(dd, 1 H, 1. 5 Hz, 8. 3 Hz), 8. 0(s, 1H), 8. 1(d, 1 H, 8. 3 Hz), 8. 3(d, 1 H, 8. 3 Hz), 10. 3(s, 1 H), 12. 2(s, 1 H)

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

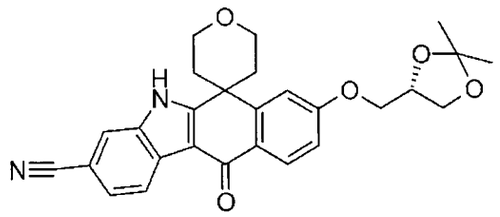
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis U)

[0667]

[Ejemplo 514]

Compuesto N6-1-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo) metoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N6-2 y (S)-2,2-dimetil-4-p-toliloximetil-[1,3]dioxolano.

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

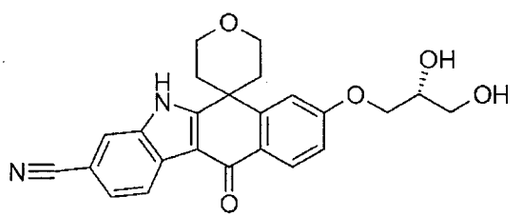
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis Y)

[0668]

[Ejemplo 515]

Compuesto N6-1-2

(R)-8-(2,3-Dihidroxipropoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N6-1-1.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

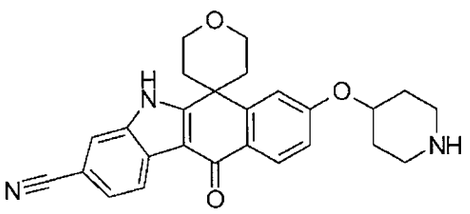
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis S)

[0669]

[Ejemplo 516]

Compuesto N6-2

11-Oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1 y Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N5.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

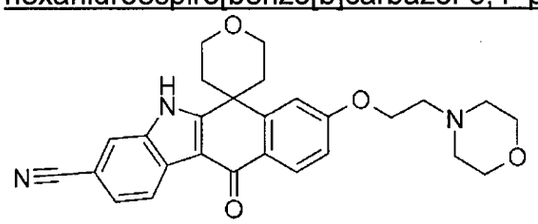
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis S)

[0670]

[Ejemplo 517]

Compuesto N6-3

8-(3-Morfolinoetoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N5.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

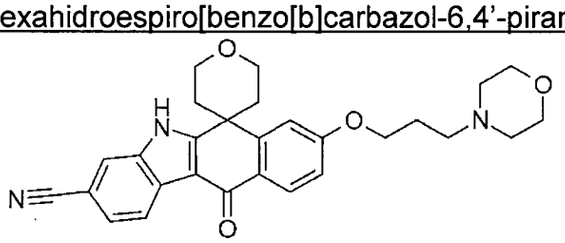
Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (condición de análisis S)

[0671]

[Ejemplo 518]

Compuesto N6-4

8-(3-Morfolinopropoxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N5.

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

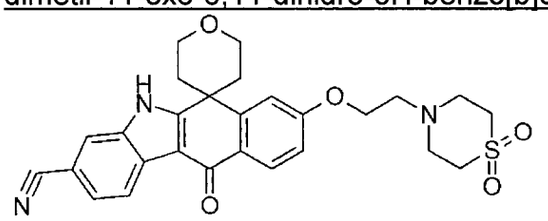
Tiempo de retención de HPLC: 1,41 min (condición de análisis S)

[0672]

[Ejemplo 519]

Compuesto N6-5

dimetilamida del ácido 3-ciano-8-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N5.

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

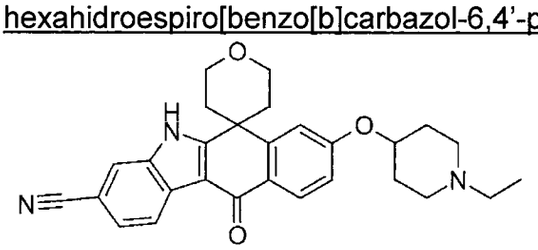
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis S)

[0673]

[Ejemplo 520]

Compuesto N6-6

8-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N6-2.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 02 (3 H, t, 7. 25 Hz), 1. 18 (2 H, m), 1. 71 (2 H, m), 1,97 (4 H, m), 2. 27 (2 H, m), 2. 38 (3 H, m), 2. 71 (2 H, m), 4. 03 (2 H, m), 4. 21 (2 H, m), 4. 66 (1 H, s), 7. 13 (1 H, dd, 8. 77 Hz, 1,91 Hz), 7. 39 (1 H, bs,

1. 91 Hz), 7. 60 (1 H, d, 8. 40 Hz), 8. 07 (1 H, s), 8. 15 (1 H, d, 8. 40 Hz), 8. 37 (1 H, d, 8. 01 Hz), 12. 2 (1 H, s).

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

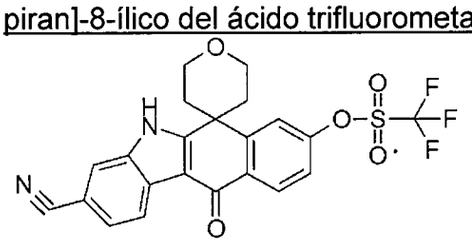
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

[0674]

[Ejemplo 521]

Compuesto N7

éster 3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N5.

LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

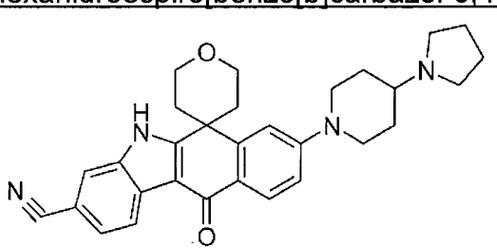
Tiempo de retención de HPLC: 3,58 min (condición de análisis Y)

[0675]

[Ejemplo 522]

Compuesto N8-1

11-Oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

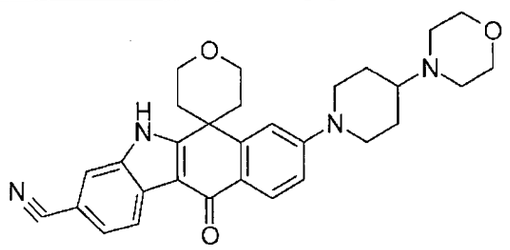
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis U)

[0676]

[Ejemplo 523]

Compuesto N8-2

8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N7 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

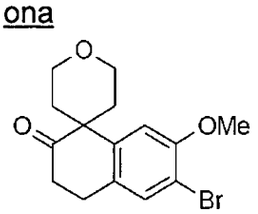
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis U)

[0677]

[Ejemplo 524]

Compuesto O1

6-Bromo-7-metoxi-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[naftalen-1,4'-piran]-2-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto N1.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 2. 01 (4 H, m), 2. 66 (2 H, t, 6. 87 Hz), 3. 08 (2 H, t, 6. 87 Hz), 3. 62 (2 H, m), 3. 78 (2 H, m), 3. 87 (3 H, s), 7. 00 (1 H, s), 7. 43 (1 H, s)

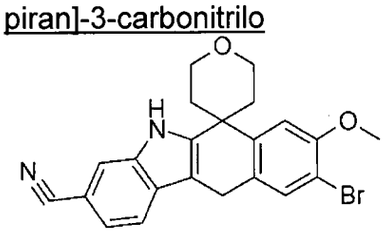
[0678]

[Ejemplo 525]

Compuesto O2

393

9-Bromo-8-metoxi-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



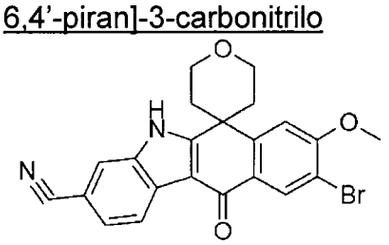
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto O1.

[0679]

[Ejemplo 526]

Compuesto O3

9-Bromo-8-metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O2.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 95 (2 H, d, 14. 87 Hz), 2. 55 (2 H, m), 4. 04 (2 H, m), 4. 09 (3 H, s), 4. 22 (2 H, m), 7. 51 (1 H, s), 7. 63 (1 H, dd, 8. 01 Hz, 1. 53 Hz), 8. 09 (1 H, s), 8. 30 (1 H, s), 8. 36 (1 H, d, 8. 01 Hz), 12. 3 (1 H, s).

LCMS: m/z 437, 439 $[M+H]^+$

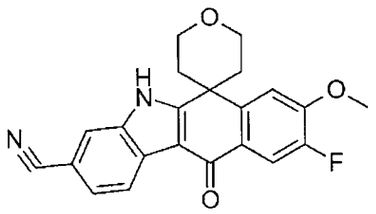
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis U)

[0680]

[Ejemplo 527]

Compuesto O4

9-Fluoro-8-metoxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto O5-3, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O3.

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

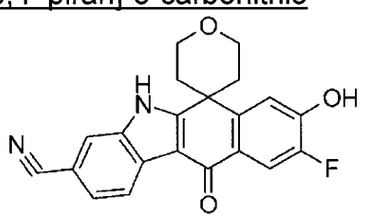
Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis S)

[0681]

[Ejemplo 528]

Compuesto O5-1

9-Fluoro-8-hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O4.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

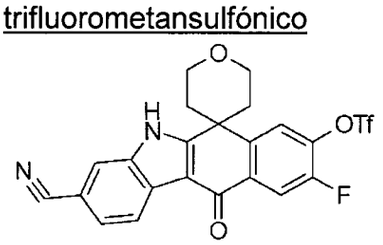
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis S)

[0682]

[Ejemplo 529]

Compuesto O5-2

éster 3-ciano-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



~~455~~ 395

Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O5-1.

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

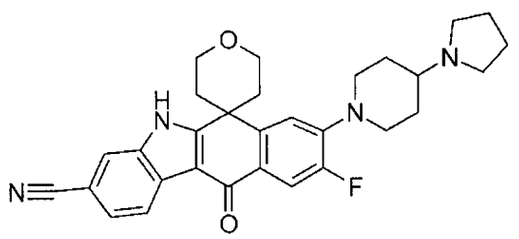
Tiempo de retención de HPLC: 3,47 min (condición de análisis Y)

[0683]

[Ejemplo 530]

Compuesto O5-3

9-Fluoro-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



A la solución en THF (0,9 ml) de 9-bromo-6-tetrahidropiran-8-pirrolidinopiperidin-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto O8-1, 90 mg, 0,161 mmol), se agregó solución en THF de n-butillitio (solución 2 M, 0,241 ml, 3 eq.) a -78°C. Luego de agitar por 30 min, se agregó solución en THF (1 ml) de N-fluorobencensulfonimida (152 mg, 3 eq.) por goteo. Luego de enjuagar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó por 18 hr. A la solución de la reacción, se agregó agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de alto rendimiento para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 0,44 mg, 0,5%).

RMN ^1H ($CDCl_3$+CD_3OD, 300 MHz) δ□ 1. 75-1. 94(m, 11 H), 2. 02-2. 01(m, 2 H), 2. 30-2. 27(m, 1 H), 2. 75-2. 72(m, 2 H), 2. 90-3. 00(m, 2 H), 3. 61-3. 47(m, 4 H), 4. 01-3. 90(m, 4 H), 7. 08(dd, 1 H, J = 1, 2 Hz, 8. 4 Hz), 7. 29(dd, 1 H, J = 1, 5 Hz, 8. 1 Hz), 7. 68(d, 1 H, J = 12. 9 Hz), 7. 72(s, 1 H), 8. 22(d, 1 H, J = 8. 4 Hz)

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

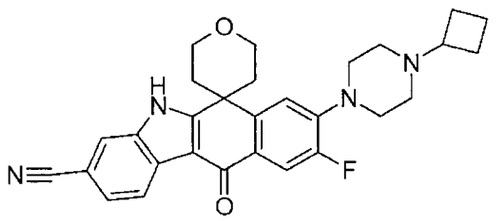
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[0684]

[Ejemplo 531]

Compuesto O5-4

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O5-2 y 1-ciclobutilpiperazina.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

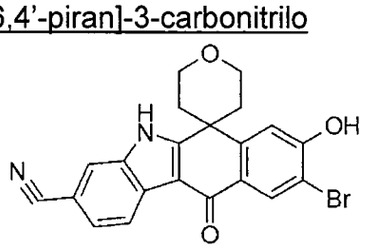
Tiempo de retención de HPLC: 1,97 min (condición de análisis U)

[0685]

[Ejemplo 532]

Compuesto O6-1

9-Bromo-8-hidroxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O3.

LCMS: m/z 423, 425 $[M+H]^+$

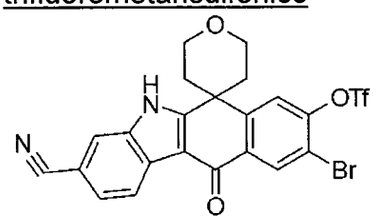
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis U)

[0686]

[Ejemplo 533]

Compuesto O6-2

éster 9-bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-1.

LCMS: m/z 555, 557 $[M+H]^+$

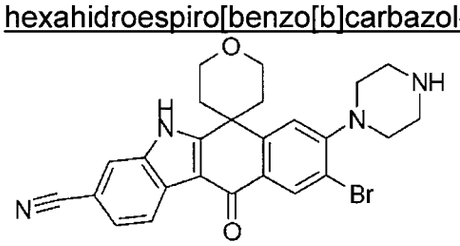
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis U)

[0687]

[Ejemplo 534]

Compuesto O7-1

9-Bromo-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-2 y piperazina.

LCMS: m/z 491, 493 $[M+H]^+$

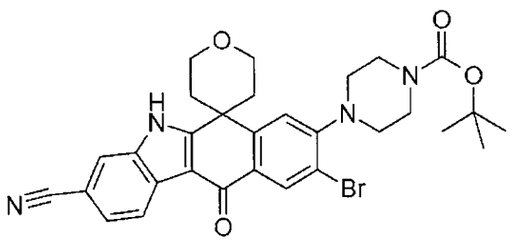
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[0688]

[Ejemplo 535]

Compuesto O7-2

éster tert-butílico del ácido 4-(9-Bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



A la solución de diclorometano (5 ml) de 9-bromo-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo (Compuesto O7-1, 250 mg, 0,509 mmol) y anhídrido carbónico de éster mono-tert-butílico (122 mg, 0,560 mmol), se agregó trietilamina (0,21 ml, 1,53 mmol) a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida y los residuos se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto buscado como un sólido blanco (212 mg, 70%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) d ppm□ 1. 44 (9 H, s), 1. 97 (2 H, m), 2. 44 (2 H, m), 1. 35 (4 H, m), 3. 54 (4 H, m), 4. 06 (2 H, m), 4. 18 (2 H, m), 7. 57 (1 H, s), 7. 63 (1 H, dd, 8. 01 Hz, 1. 52 Hz), 8. 08 (1 H, d, 1. 52 Hz), 8. 31 (1 H, s), 8. 36 (1 H, d, 8. 01 Hz), 12. 3 (1 H,s)

LCMS: m/z 591, 593 $[M+H]^+$

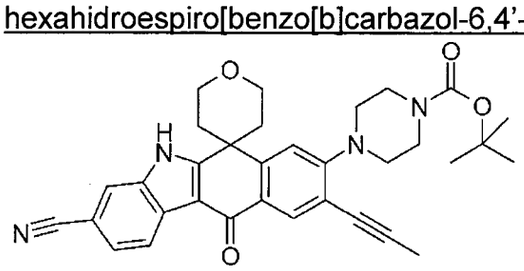
Tiempo de retención de HPLC: 3,23 min (condición de análisis T)

[0689]

[Ejemplo 536]

Compuesto O7-3

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto O9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O7-2.

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

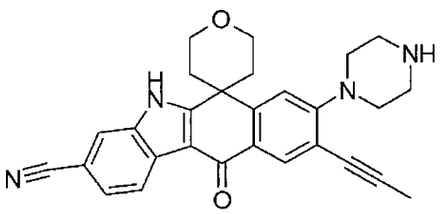
Tiempo de retención de HPLC: 3,92 min (condición de análisis Y)

[0690]

[Ejemplo 537]

Compuesto O7-4

11-Oxo-8-(piperazin-1-il)-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O7-3.

LCMS: 451 m/z $[M+H]^+$

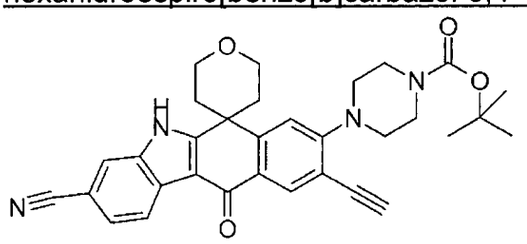
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[0691]

[Ejemplo 538]

Compuesto O7-5

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$

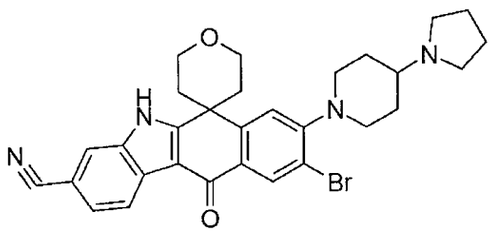
Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min (condición de análisis Y)

[0692]

[Ejemplo 539]

Compuesto O8-1

9-Bromo-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-2 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 559, 561 $[M+H]^+$

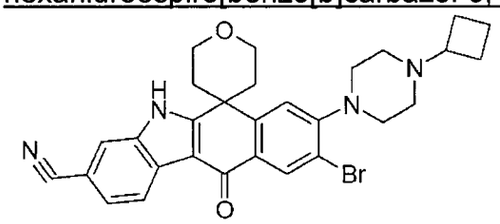
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[0693]

[Ejemplo 540]

Compuesto O8-2

9-Bromo-8-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-2 y 1-ciclobutilpiperazina.

LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis S)

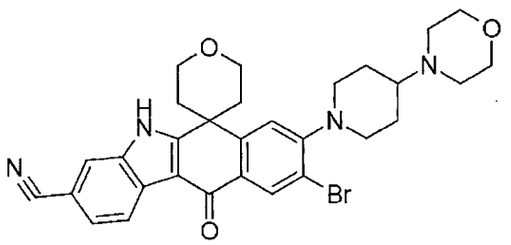
[0694]

[Ejemplo 541]

Compuesto O8-3

9-Bromo-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo

~~441~~
401



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-2 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

LCMS: m/z 575, 577 $[M+H]^+$

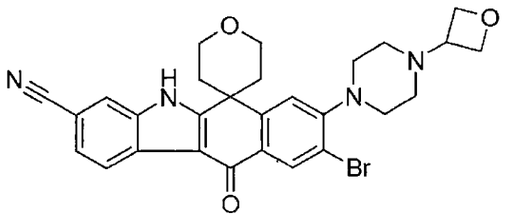
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[0695]

[Ejemplo 542]

Compuesto O8-4

9-Bromo-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O7-1 y oxetan-3-ona.

LCMS: m/z 547, 549 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

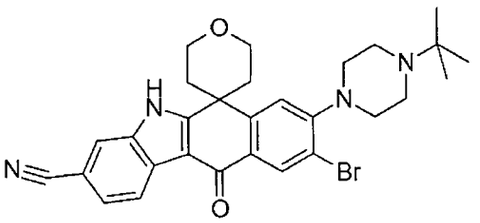
[0696]

[Ejemplo 543]

Compuesto O8-5

9-Bromo-8-(4-tert-butilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo

442
402



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O6-2 y 1-tert-butilpiperazina.

LCMS: 547, 549 m/z $[M+H]^+$

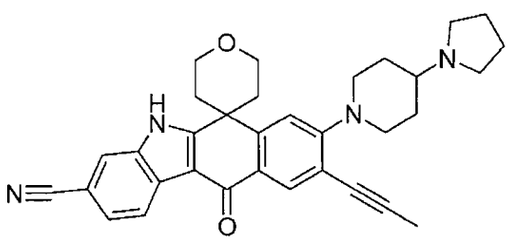
Tiempo de retención de HPLC: 2,07 min (condición de análisis U)

[0697]

[Ejemplo 544]

Compuesto O9-1

11-Oxo-9-(prop-1-inil)-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Se suspendió 9-bromo-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo (Compuesto O8-1, 100 mg, 0,170 mmol), tributil(1-propinil) estaño (0,082 ml, 0,268 mmol), dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) (2,64 mg, 0,00895 mmol), X-Phos (12,8 mg, 0,0269 mmol), y carbonato de cesio (262,4 mg, 0,806 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y luego se agitó a 80°C por 2 hr. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido por la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto buscado (sólido amarillo pálido, 3,8 mg, 4,1%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) σppm 12. 20(bs, 1 H), 8. 35(d, 1 H, J = 8. 1 Hz), 8. 06(s, 1 H), 8. 06(d, 1 H, J = 10. 8 Hz), 7. 58(d, 1 H, J = 8. 4 Hz), 7. 29(s, 1 H), 4. 25-4. 23(m, 2 H), 4. 02-3. 98(m, 2 H), 3. 78(d, 2 H, J = 11. 4 Hz), 2. 93(t, 2 H, J = 11. 1 Hz), 2. 55(s, 1 H), 2. 45-2. 28(m, 2 H), 2. 24-2. 05(m, 4 H), 2. 08-1. 81(m, 4 H), 1. 75-1. 50(m, 7 H)

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

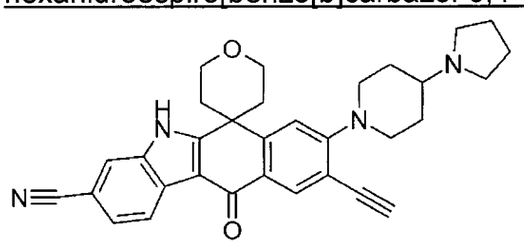
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

[0698]

[Ejemplo 545]

Compuesto O9-2

9-Etinil-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-1.

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

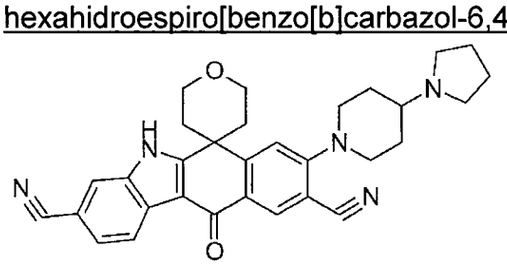
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

[0699]

[Ejemplo 546]

Compuesto O9-3

11-Oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3,9-dicarbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-1.

444
404

LCMS: 506 m/z $[M+H]^+$

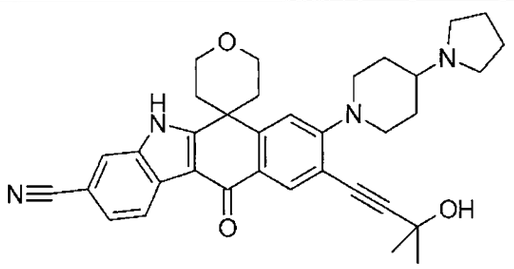
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis U)

[0700]

[Ejemplo 547]

Compuesto O9-4

9-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E4-2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-1.

LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

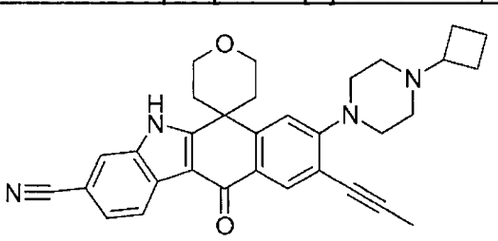
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis U)

[0701]

[Ejemplo 548]

Compuesto O9-5

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto O9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-2.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 6(m, 2 H), 1. 8(m, 2 H), 1. 9(m, 4 H), 2. 1(s, 3 H), 2. 4(m, 6 H), 2. 8(m, 1 H), 3. 4(m, 4 H), 4. 0(m, 2H), 4. 1(m, 2 H), 7. 3(s, 1 H), 7. 6(d, 1 H, 8,0 Hz), 8. 0(m, 2 H), 8. 3(d, 1 H, 8. 0 Hz), 12,2(s, 1 H)

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

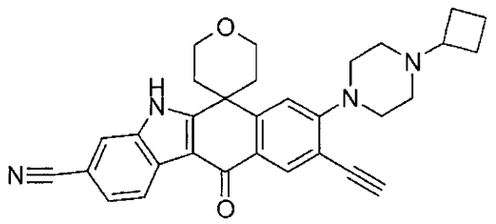
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis U)

[0702]

[Ejemplo 549]

Compuesto O9-6

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-2.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 66 (2 H, m), 1. 83 (2 H, t, 8. 77 Hz), 1. 99 (4 H, m), 2,41 (6 H, m), 2. 79 (1 H, t, 7. 63 Hz), 3. 35 (4 H, m), 4. 01 (2 H, m), 4. 27 (2 H, m), 4. 51 (1 H, s), 7. 33 (1 H, s), 7. 54 (1 H, m), 8,03 (1 H, s), 8. 16 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, 8. 40 Hz), 12. 3 (1 H, s).

LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

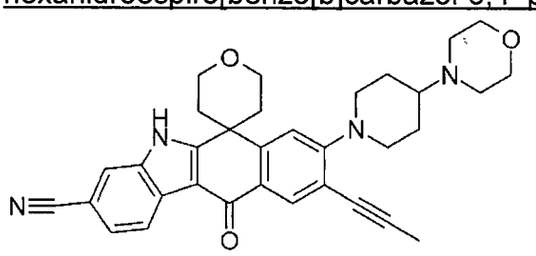
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[0703]

[Ejemplo 550]

Compuesto O9-7

8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto O9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O8-3.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ□ 1. 57 (2 H, m), 1. 95 (4 H, m), 2. 14 (3 H, s), 2. 37 (3 H, m), 3. 35 (4 H, m), 2. 83 (2 H, t, 12. 6 Hz), 3. 56 (4 H, s), 3. 86 (2 H,

406

d, 11. 8 Hz), 4. 04 (2 H, m), 4. 17 (2 H, m), 7. 31 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8. 01 Hz), 8. 06 (1 H, s), 8. 07 (1 H, s), 8. 36 (1 H, d, 8. 01 Hz), 12. 3 (1 H, s).

LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

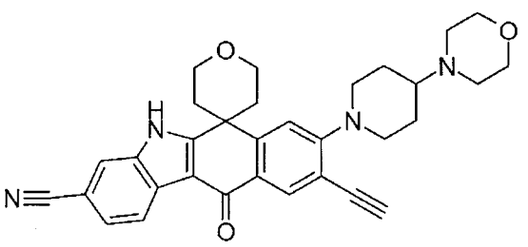
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis U)

[0704]

[Ejemplo 551]

Compuesto O9-8

9-Etinil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto F5-43, se preparó el compuesto del título a partir de compuesto O8-3.

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

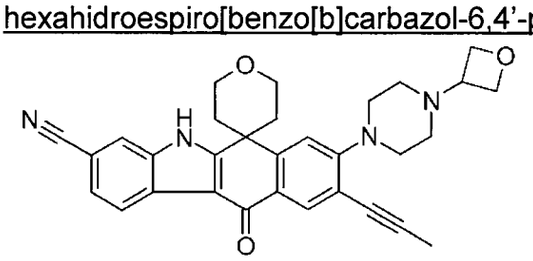
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[0705]

[Ejemplo 552]

Compuesto O9-9

8-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O7-4 y oxetan-3-ona.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis S)

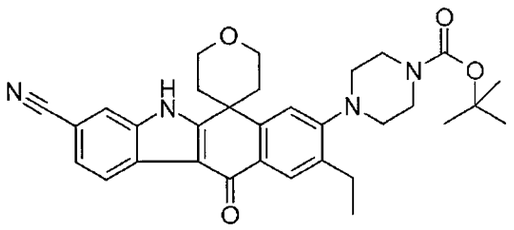
447
407

[0706]

[Ejemplo 553]

Compuesto O10-1-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-ciano-9-etil-11-oxo-2',3',5,5a,5',6',11,11a-octahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O7-5.

LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

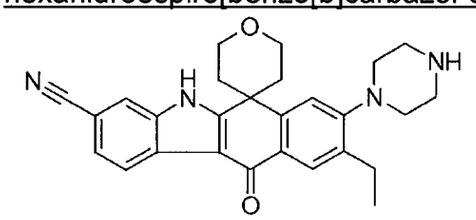
Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis S)

[0707]

[Ejemplo 554]

Compuesto O10-1-2

9-Etil-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O10-1-1.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

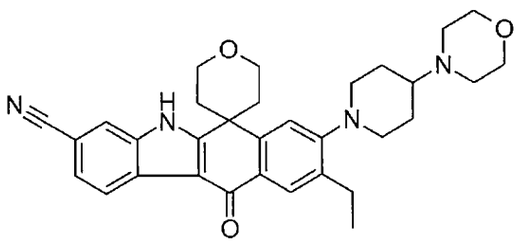
Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

[0708]

[Ejemplo 555]

Compuesto O10-2

9-Etil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O9-8.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 23-8. 21 (1H, m), 8. 02-8. 00 (1 H, m), 7. 88-7. 86 (1 H, m), 7. 39-7. 36 (2 H, m), 4. 63-4. 59 (2 H, m), 3. 89-3. 85 (2 H, m), 3. 60-3. 56 (6 H, m), 3. 22-3. 19 (4 H, m), 2. 76-2. 68 (4 H, m), 2. 37-2. 32 (3 H, m), 1. 92-1. 88 (2 H, m), 1. 75-1. 72 (2 H, m), 1. 61-1. 57 (2 H, m), 1. 27-1. 25 (3 H, m)

LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

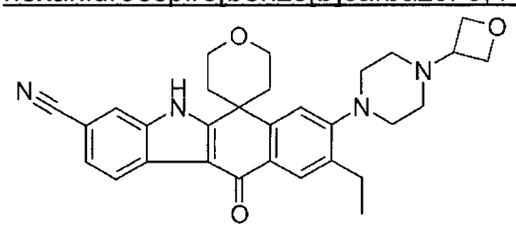
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis S)

[0709]

[Ejemplo 556]

Compuesto O10-3

9-Etil-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O10-1-2 y oxetan-3-ona.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 26 (1 H, s), 8. 39 (1 H, d, 7. 9 Hz), 8. 09-8. 07 (2 H, m), 7. 63 (1 H, d, 8. 5 Hz), 7. 51 (1 H, s), 4,60-4. 50 (4 H, m), 4. 20-4. 09 (4 H, m), 3. 56-3. 51 (1 H, m), 3. 07-3. 05 (4 H, m), 2. 76-2. 70 (2 H, m), 2. 44-2. 40 (2 H, m), 2. 02-1. 98 (2 H, m), 1. 29-1. 26 (4 H, m)

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis S)

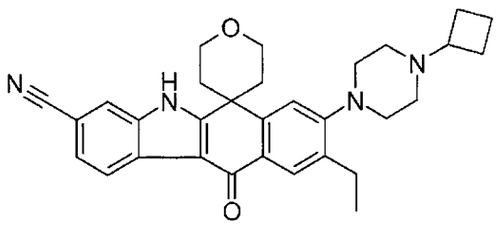
[0710]

409

[Ejemplo 557]

Compuesto O10-4

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto O10-1-2 y ciclobutanona.

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

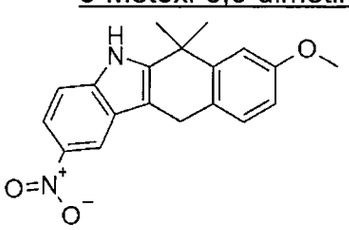
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis S)

[0711]

[Ejemplo 558]

Compuesto P1 (intermediario)

8-Metoxi-6,6-dimetil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A2 y 4-nitrofenilhidrazina.

LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

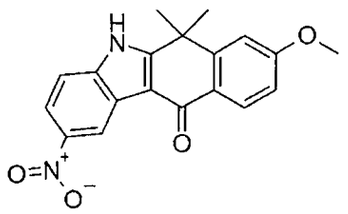
Tiempo de retención de HPLC: 4,08 min (condición de análisis W)

[0712]

[Ejemplo 559]

Compuesto P2 (intermediario)

8-Metoxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto P1.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 85 (1 H, s), 9. 03 (1 H, d, J = 1. 9 Hz), 8. 17-8. 20 (2 H, m), 7. 71(1 H, d, J = 9. 1 Hz), 7. 38 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 12 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 3. 93 (3 H, s), 1. 79 (6 H, s)

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

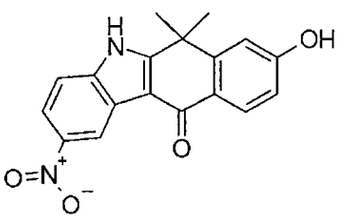
Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis W)

[0713]

[Ejemplo 560]

Compuesto P3 (intermediario)

8-Hidroxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto P2.

LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

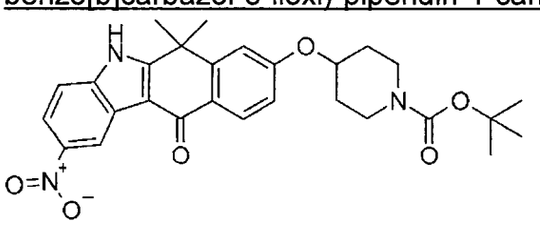
Tiempo de retención de HPLC: 3,11 min (condición de análisis W)

[0714]

[Ejemplo 561]

Compuesto P4 (intermediario)

éster tert-butílico del ácido 4-(6,6-Dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto P3.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 40 (1 H, s), 9. 37 (1 H, s), 8. 41 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 24 (1 H, d, J = 11. 0 Hz), 7. 51 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 13 (1 H, s), 7. 03 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 4. 61-4. 71 (1 H, m), 3. 69-3. 84 (2 H, m), 3. 35-3. 49 (2 H, m), 1. 94-2. 10 (2 H, m), 1. 75-1. 93 (8 H, m), 1. 50 (9 H, s)

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

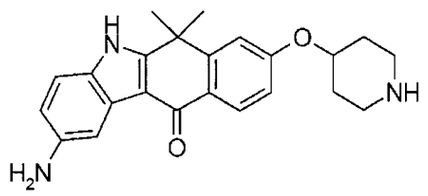
Tiempo de retención de HPLC: 4,17 min (condición de análisis W)

[0715]

[Ejemplo 562]

Compuesto P5

2-Amino-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto P6.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 23 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 68 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 24 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 06 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 6. 80 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 4. 64-4. 71 (1 H, m), 3. 06-3. 15 (2 H, m), 2. 73-2. 83 (2 H, m), 2. 02-2. 13 (2 H, m), 1. 67-1. 82 (8 H, m)

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

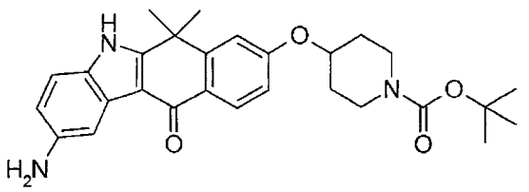
Tiempo de retención de HPLC: 4,17 min (condición de análisis W)

[0716]

[Ejemplo 563]

Compuesto P6 (intermediario)

éster tert-butílico del ácido 4-(2-Amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



A la suspensión en etanol (8 ml) de éster tert-butílico del ácido 4-(6,6-dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto P4, 103 mg, 0,204 mmol), se agregó polvo de hierro (228 mg, 20 eq.), cloruro de amonio (109 mg, 10 eq.), y agua destilada (4 ml) y la mezcla se agitó a 90°C por 30 min. Al completarse la reacción, la materia insoluble se retiró por filtración, y el material filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (115 mg, 57%).

LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

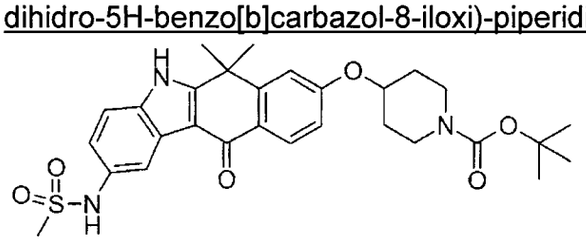
Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis W)

[0717]

[Ejemplo 564]

Compuesto P7 (intermediario)

éster tert-butílico del ácido 4-(2-Metansulfonilamino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



A la solución en piridina (2 ml) de éster tert-butílico del ácido 4-(2-amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto P6, 50 mg, 0,105 mmol), se agregó cloruro de mesilo (9 μl, 1,2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Al completarse la reacción, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto no purificado.

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

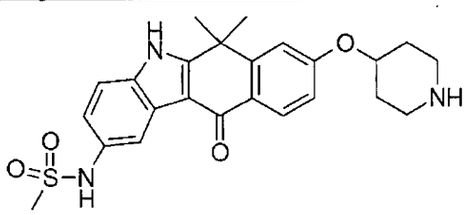
Tiempo de retención de HPLC: 3,60 min (condición de análisis W)

[0718]

[Ejemplo 565]

Compuesto P8

N-[6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-2-il]-metansulfonamida



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto P7.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 25 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 16 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 9. 1 Hz), 7. 27-7. 29 (2 H, m), 7. 09 (1 H, dd, J = 9. 1, 1. 8 Hz), 4. 67-4. 75 (1 H, m), 3. 09-3. 18 (2 H, m), 2. 95 (3H, s), 2. 77-2. 87 (2 H, m), 1. 70-1. 84 (8 H, m)

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

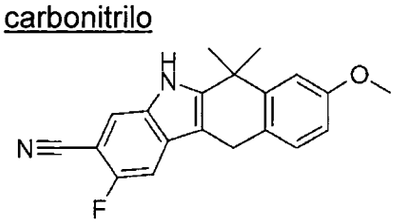
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis W)

[0719]

[Ejemplo 566]

Compuesto Q3 (intermediario)

2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A2 y 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina.

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

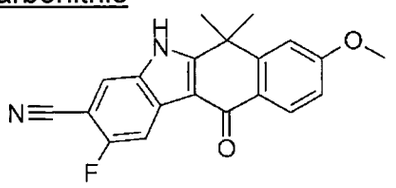
Tiempo de retención de HPLC: 4,13 min (condición de análisis W)

[0720]

[Ejemplo 567]

Compuesto Q4 (intermediario)

2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Q3.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 89 (1 H, s), 8. 16 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 07 (1 H, d, J = 4. 9 Hz), 8. 04 (1 H, d, J = 9. 8 Hz), 7. 36 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 10 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 3. 91 (3 H, s), 1. 78 (3H, s)

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

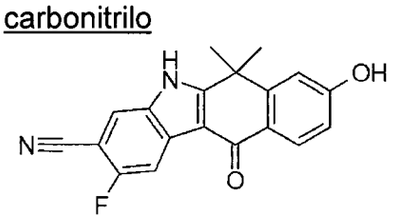
Tiempo de retención de HPLC: 3,61 min (condición de análisis W)

[0721]

[Ejemplo 568]

Compuesto Q5 (intermediario)

2-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Q4.

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis W)

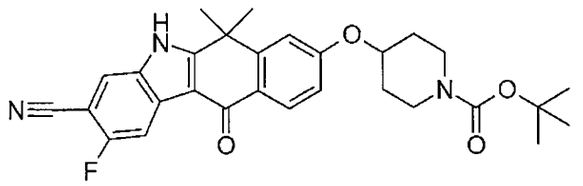
[0722]

[Ejemplo 569]

Compuesto Q6 (intermediario)

455
415

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Q5.

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

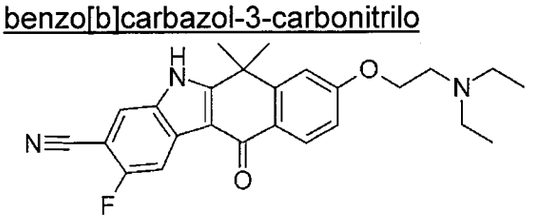
Tiempo de retención de HPLC: 4,25 min (condición de análisis W)

[0723]

[Ejemplo 570]

Compuesto Q7

8-(2-Dietilamino-etoxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Q5.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 25 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 09 (1 H, d, J = 9. 8 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 5. 5 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 09 (1 H, dd, J = 8. 5, 2. 4 Hz), 4. 26 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 98 (2 H, t, J = 5. 7 Hz), 2. 72 (4 H, q, J = 7. 2 Hz), 1. 81 (6 H, s), 1. 13 (6 H, t, J = 7. 2 Hz)

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis W)

[0724]

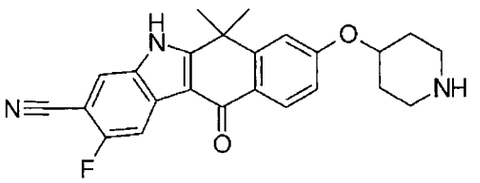
[Ejemplo 571]

Compuesto Q8

2-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

456

416



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Q6.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8. 11 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 98 (1 H, d, J = 5. 5 Hz), 7. 96 (1 H, d, J = 9. 8 Hz), 7. 29 (1 H, s), 7. 08 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 4. 58-4. 69 (1 H, m), 2. 93-3. 05 (2 H, m), 2. 60-2. 69 (2 H, m), 1. 94-2. 03 (2 H, m), 1. 74 (6 H, s), 1. 45-1. 57 (2 H, m)

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

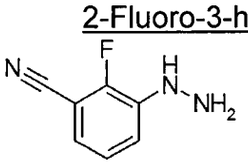
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis W)

[0725]

[Ejemplo 572]

Compuesto R2

2-Fluoro-3-hidrazinilbenzonitrilo



Se disolvió 3-amino-2-fluoro-benzonitrilo (100 mg, 0,735 mmol) en agua (0,94 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,74 ml) a 0°C, y luego se agregó adicionalmente una solución acuosa (0,294 ml) de nitrito de sodio (61 mg, 0,882 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hr. A la mezcla de la reacción, se agregó solución concentrada en ácido clorhídrico (0,94 ml) de cloruro de estaño (321 mg, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego, la solución de la reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos se obtuvieron luego de la concentración bajo presión reducida para dar el compuesto buscado como un producto crudo.

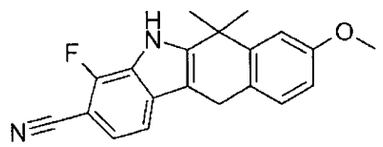
[0726]

[Ejemplo 573]

Compuesto R3

457
417

4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



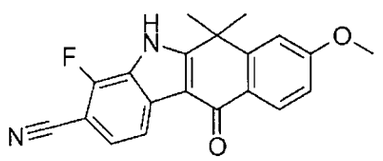
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E2-1, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto A2 y Compuesto R2.

[0727]

[Ejemplo 574]

Compuesto R4

4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R3.

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

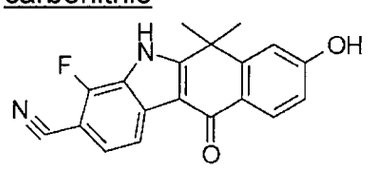
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis U)

[0728]

[Ejemplo 575]

Compuesto R5

4-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R4.

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis U)

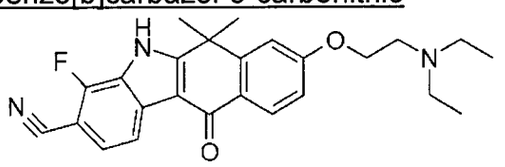
450
417

[0729]

[Ejemplo 576]

Compuesto R6

8-(2-Dietilamino-etoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R5.

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

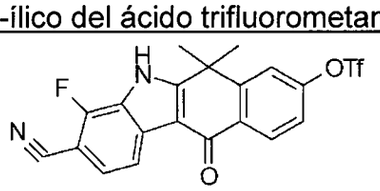
Tiempo de retención de HPLC: 1,51 min (condición de análisis S)

[0730]

[Ejemplo 577]

Compuesto R7

éster 3-ciano-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R5.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min (condición de análisis Y)

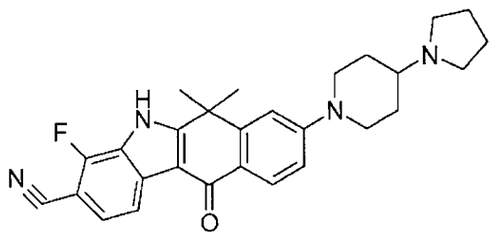
[0731]

[Ejemplo 578]

Compuesto R8-1

4-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

459
419



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R7 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

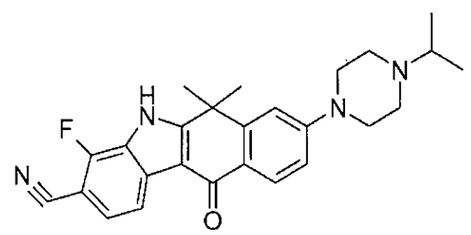
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

[0732]

[Ejemplo 579]

Compuesto R8-2

4-Fluoro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R7.

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

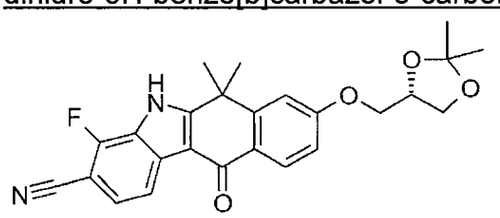
Tiempo de retención de HPLC: 2,07 min (condición de análisis U)

[0733]

[Ejemplo 580]

Compuesto R9-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



460
420

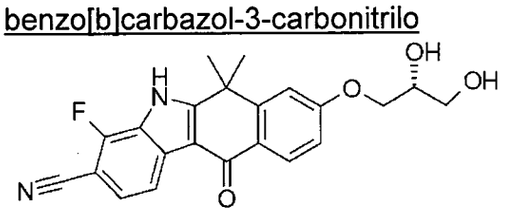
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto R5 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

[0734]

[Ejemplo 581]

Compuesto R9-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto R9-1 (9,9 mg, 80%).

LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

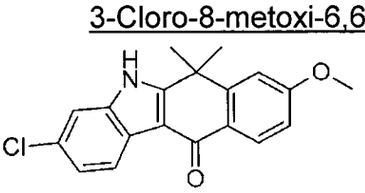
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis C)

[0735]

[Ejemplo 582]

Compuesto S1-1

3-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



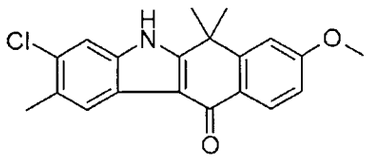
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1 y Compuesto A4, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto A2 y sal clorhidrato de (3-clorofenil)-hidrazina.

[0736]

[Ejemplo 583]

Compuesto S1-2

3-Cloro-8-metoxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 99,1 mg, 0,485 mmol) y sal clorhidrato de (3-cloro-4-metil-fenil)hidrazina (100,4 mg, 1,1 eq.) en TFA (1 ml) y la mezcla se irradió con microondas a 80°C por 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y concentración bajo presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron en THF (2 ml) y agua (0,2 ml), se agregó DDQ (125,7 mg, 1,1 eq.), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se agregó con la mezcla de solventes de hexano y acetato de etilo, y los componentes de partida se eliminaron mediante columna de gel de sílice de tipo seco. El eluyente se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (19,4 mg, 12%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 2 (1 H, s), 8. 15 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 12 (1 H, s), 7. 52 (1 H, s), 7. 32 (1 H, s), 7. 07 (1 H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 3. 90 (3 H, s), 2. 45 (3 H, s), 1. 73 (6 H, s),

LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

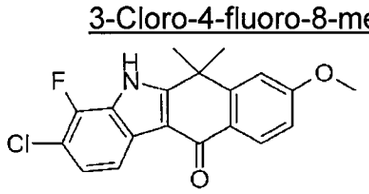
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis F)

[0737]

[Ejemplo 584]

Compuesto S1-3

3-Cloro-4-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A3-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A2 y (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina.

LCMS: m/z 344, 346 $[M+H]^+$

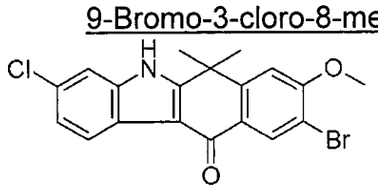
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis S)

[0738]

[Ejemplo 585]

Compuesto S1-4

9-Bromo-3-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



6-Bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1, 0,2 g, 0,71 mmol) y 3-clorofenilhidrazina sal de ácido clorhídrico (0,17 g, 1,3 eq.) se disolvieron en ácido acético (0,5 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución de la reacción se agitó a 90°C por 8 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la filtración y concentración bajo presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron en THF (3 ml) con 10% de agua, se agregó DDQ (227 mg, 3 eq.) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La solución de la reacción se agregó con la mezcla líquida de THF/éter dietílico (1 : 1) y se lavó con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y salmuera saturada. Luego de secar con sulfato de sodio, la mezcla se filtró y los residuos resultantes obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se lavaron con la mezcla líquida de hexano/éter dietílico (1 : 1) para obtener el compuesto del título (polvo marrón, 86 mg).

LCMS: m/z 404, 406, 408 $[M+H]^+$

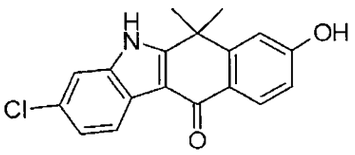
Tiempo de retención de HPLC: 3,02 min (condición de análisis C)

[0739]

[Ejemplo 586]

Compuesto S2-1

3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto S1-1.

LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

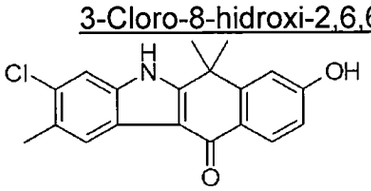
Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min (condición de análisis H)

[0740]

[Ejemplo 587]

Compuesto S2-2

3-Cloro-8-hidroxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



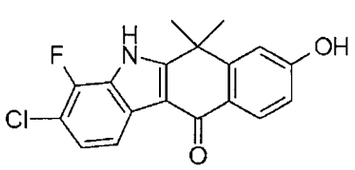
Se agitó 3-cloro-8-metoxi-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-2, 18,9 mg, 0,0556 mmol) y cloruro de piridinio (220 mg, 34 eq.) a 185°C por 2,5 hr. Luego de enfriar, a la solución de la reacción se agregó agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo.

[0741]

[Ejemplo 588]

Compuesto S2-3

3-Cloro-4-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se mezclaron 3-cloro-4-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-3, 220,0 mg, 0,640 mmol) y cloruro de piridinio (800 mg, 6,922 mmol) entre sí, se calentó a 160°C, y luego se agitó por 20

hr. La solución de la reacción se agregó con agua. Como resultado, se obtuvo un sólido negro como un precipitado, el cual luego se filtró y se sometió a purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (139,4 mg, 66%).

LCMS: m/z 330 $[M+H]^+$

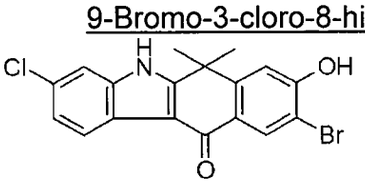
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis F)

[0742]

[Ejemplo 589]

Compuesto S2-4

9-Bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto S1-4.

LCMS: m/z 390, 392, 394 $[M+H]^+$

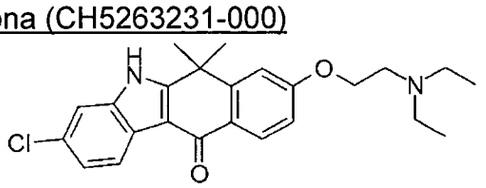
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis C)

[0743]

[Ejemplo 590]

Compuesto S3

3-Cloro-8-(2-dietilaminoetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (CH5263231-000)



Se disolvió 3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-1, 10 mg, 0,03207 mmol) en DMF (0,1 ml), se agregó (2-cloroetil)dietilamina (5,5 mg, 0,03207 mmol) y carbonato de cesio (20,9 mg, 0,06414 mmol), y se agitó a 80°C por 2 hr. La solución de la reacción se agregó a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida

425

se purificaron mediante cromatografía NH de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (11,6 mg, 76%).

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

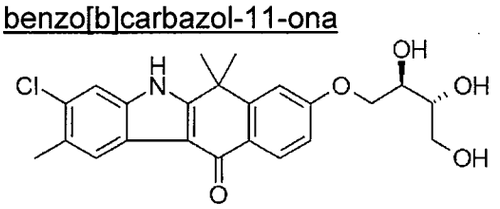
Tiempo de retención de HPLC: 4,49 min (condición de análisis H)

[0744]

[Ejemplo 591]

Compuesto S4

3-Cloro-2,6,6-trimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



El producto crudo del Compuesto S2-2 se disolvió en THF (0,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, junto con solución en THF (0,2 ml) de trifenilfosfina (18,9 mg, 1,3 eq.) y [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (17 mg, 1,2 eq.). Se agregó DEAD (solución al 40% en tolueno, 0,0031 ml, 1,2 eq.) a la solución, la cual luego se agitó a temperatura ambiente por 40 min y a 40°C por 4 hr. La solución de la reacción se agregó con trifenilfosfina (18,9 mg, 1,3 eq.) y DEAD (solución al 40% en tolueno, 0,002 ml, 0,8 eq.) y se agitó a 40°C durante la noche. La solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante TLC preparativa (acetato de etilo/hexano) para obtener el producto crudo de 8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-cloro-2,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (12,6 mg).

El resultado se disolvió en THF (0,15 ml) y metanol (0,03 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ácido sulfúrico 0,5 M (0,05 ml) y se agitó a 60°C por 3 hr. Luego de enfriar, se agregó éter dietílico y carbonato ácido de sodio (8,4 mg) y luego se agregó agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica

combinada se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El sólido obtenido a partir de la concentración bajo presión reducida se lavó con diclorometano para obtener el compuesto buscado (sólido blanco, 5,3 mg, 22%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 12. 18(1 H, s), 8. 14 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 12 (1 H, s), 7. 52 (1 H, s), 7. 31 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7. 06(1 H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 4,78(1 H, d, J = 5. 9 Hz), 4. 60 (1 H, d, J = 5. 9 Hz), 4. 52 (1 H, t, J = 5. 4 Hz), 4. 18-4. 22(1 H, m), 4. 02-4. 06 (1 H, m), 3. 85-3. 95 (1 H, m), 3. 50-3. 60(2 H, m), 3. 40-3. 46 (1 H, m), 2. 45 (3 H, s), 1. 73 (3 H, s),

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

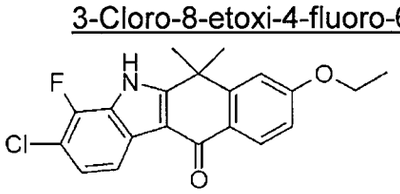
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis F)

[0745]

[Ejemplo 592]

Compuesto S5

3-Cloro-8-etoxi-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto S6.

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

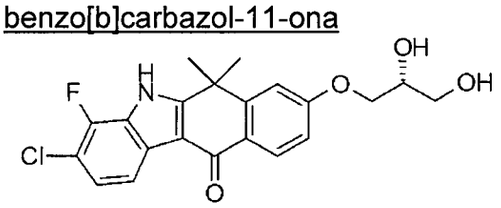
Tiempo de retención de HPLC: 3,16 min (condición de análisis F)

[0746]

[Ejemplo 593]

Compuesto S6

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-cloro-4-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-3, 20,0 mg, 0,061 mmol) en THF (0,25

467
427

ml), se agregó ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (9,8 µL, 0,079 mmol), trifenilfosfina (20,7 mg, 0,079 mmol) y ácido dietilazodicarboxílico (35,9 µl, 0,079 mmol), y luego se agitó a 40°C por 5 hr. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el intermediario, 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona. Este compuesto se disolvió en THF (0,10 ml) y MeOH (0,08 ml), se agregó ácido sulfúrico (0,5 M, 0,045 ml), y luego se agitó a 60°C por 1 hr. A la solución de la reacción se agregó solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido amarillo obtenido luego de la concentración bajo presión reducida se lavó con solvente cloruro de metileno/hexano y se filtró para obtener el compuesto del título (4,3 mg, 18%).

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

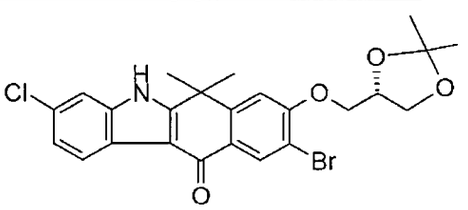
Tiempo de retención de HPLC: 2,34 min (condición de análisis F)

[0747]

[Ejemplo 594]

Compuesto S7-1

3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 9-bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-4, 76 mg, 0,2 mmol) y trifenilfosfina (69 mg, 1,3 eq.) se agregó THF (2 ml), y se agregó ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (35 mg, 1,3 eq.) y solución 2,19 N en tolueno (118 µL, 1,3 eq.) de ácido dietilazodicarboxílico por goteo, seguido por agitación a 50°C por 2 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Los residuos

obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para dar un sólido, el cual luego se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (polvo marrón, 53 mg).

LCMS: m/z 504, 506, 508 $[M+H]^+$

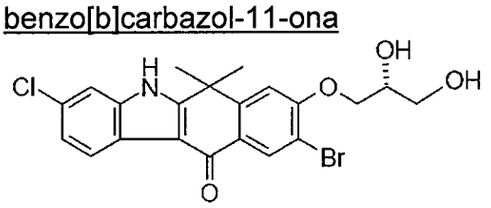
Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis C)

[0748]

[Ejemplo 595]

Compuesto S7-2

9-Bromo-3-cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 56 mg, 0,11 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico 1 N (0,2 ml), y se agitó a 50°C por 2 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y los residuos resultantes se agregaron con metanol para obtener un precipitado sólido, el cual luego se filtró para obtener el compuesto del título (polvo blanco, 26 mg).

LCMS: m/z 464, 466, 468 $[M+H]^+$

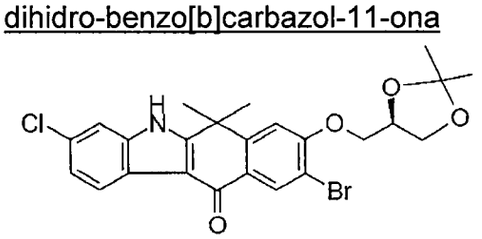
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

[0749]

[Ejemplo 596]

Compuesto S7-3

3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 9-bromo-3-cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S2-4, 112 mg, 0,29 mmol) y trifenilfosfina (227 mg, 3 eq.) se agregó THF (2 ml), y se agregó ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (114 mg, 3 eq.) y solución 2,19 N en tolueno (0,4 ml, 3 eq.) de ácido dietilazodicarboxílico por goteo, seguido por agitación a 40°C por 12 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para obtener el compuesto del título (polvo blanco, 100 mg).

LCMS: m/z 504, 506, 508 $[M+H]^+$

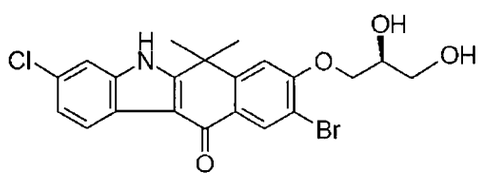
Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis C)

[0750]

[Ejemplo 597]

Compuesto S7-4

9-Bromo-3-cloro-8-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto S7-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto S7-3.

LCMS: m/z 464, 466, 468 $[M+H]^+$

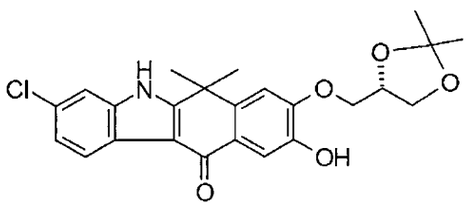
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis C)

[0751]

[Ejemplo 598]

Compuesto S8-1

9-Hidroxi-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 9-bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 30 mg, 0,06 mmol) en la mezcla de solventes de agua · dioxano (1 : 1) (0,5 ml), se agregó complejo tris(bencilidenacetona dipaladio)cloroformo (3,1 mg, 0,05 eq.), 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (2,5 mg, 0,1 eq.) y KOH (solución acuosa 0,5 N 180 μL, 1,5 eq.), y se agitó a 60°C por 12 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron mediante HPLC para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 4,6 mg).

LCMS: m/z 442, 444 $[M+H]^+$

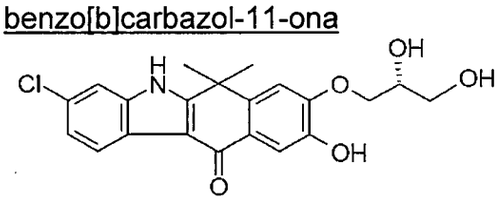
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis C)

[0752]

[Ejemplo 599]

Compuesto S8-2

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-9-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto S7-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto S8-1.

LCMS: m/z 402, 404 $[M+H]^+$

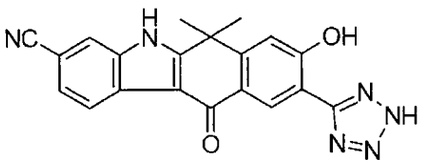
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis I)

[0753]

[Ejemplo 600]

Compuesto S9-1

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1H-tetrazol-5-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-bromo-3-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S1-4, 150 mg, 0,37 mMol) en NMP, se agregó CuCN (100 mg, 3 eq.), y se agitó a 210°C por 1,5 hr bajo irradiación con microondas. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con agua y acetato de etilo, y el sólido precipitado se filtró para eliminar el solvente. Los residuos obtenidos se disolvieron en DMF (1 ml), se agregó azida de sodio (100 mg, 8 eq.) y cloruro de amonio (5 mg), y luego se agitó a 120°C por 24 hr en un tubo sellado. Luego de agregar agua, los materiales insolubles se filtraron y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (6,5 mg).

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

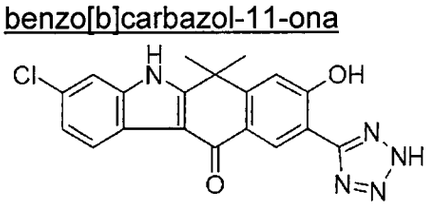
Tiempo de retención de HPLC: 2,22 min (condición de análisis C)

[0754]

[Ejemplo 601]

Compuesto S9-2

3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-9-(1H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un intermediario para la síntesis del Compuesto S9-1.

LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

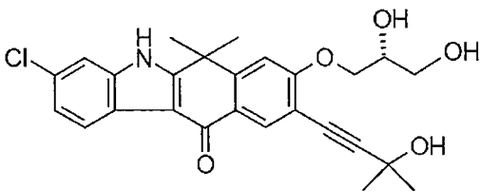
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis C)

[0755]

[Ejemplo 602]

Compuesto S10

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



A la mezcla de 9-bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-1, 50 mg, 0,1 mmol), dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) (2,6 mg, 0,01 eq.), carbonato de cesio (195 mg, 6 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (14,3 mg, 0,03 eq.), se agregó acetonitrilo (2 ml) y se agitó a 80°C por 12 hr. Los residuos en forma de alquitrán obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (polvo marrón, 105 mg).

La 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona resultante (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se agregó ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente por 12 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se lavaron con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (polvo amarillo pálido, 5,2 mg).

LCMS: m/z 468, 470 $[M+H]^+$

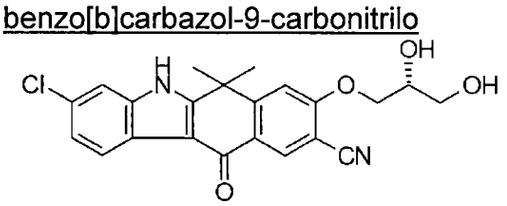
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis C)

[0756]

[Ejemplo 603]

Compuesto S11-1

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrilo



Se disolvió 3-cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto S7-2, 17 mg, 37 μmol) en DMA, se agregó CuCN (17 mg, 5 eq.), y se agitó a 220°C por 2 hr bajo irradiación con microondas. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, y el sólido precipitado se filtró para eliminar el solvente. Los residuos resultantes se purificaron mediante HPLC para obtener el compuesto del título (4 mg).

LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

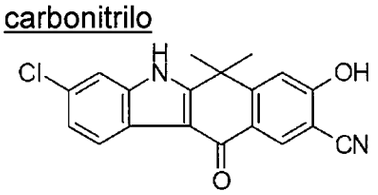
Tiempo de retención de HPLC: 2,65 min (condición de análisis C)

[0757]

[Ejemplo 604]

Compuesto S11-2

3-Cloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto S11-1.

LCMS: m/z 337, 339 $[M+H]^+$

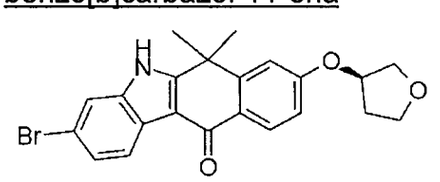
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis C)

[0758]

[Ejemplo 605]

Compuesto T1-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(R)-(tetrahidro-furan-3-ilo) oxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



~~434~~
434

De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y (S)-tetrahidro-furan-3-ol.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

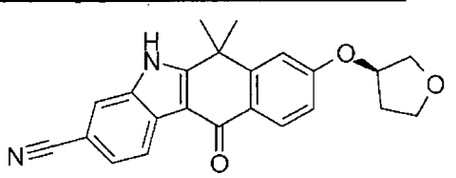
Tiempo de retención de HPLC: 2,08 min (condición de análisis D)

[0759]

[Ejemplo 606]

Compuesto T1-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T1-1.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

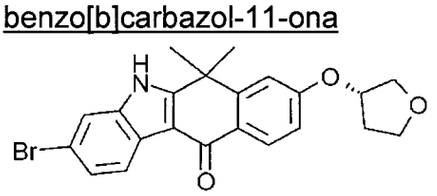
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis A)

[0760]

[Ejemplo 607]

Compuesto T2-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y (R)-tetrahidro-furan-3-ol.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 6,12 min (condición de análisis H)

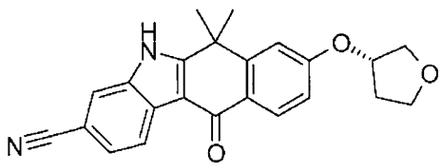
[0761]

435

[Ejemplo 608]

Compuesto T2-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A5-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T2-1.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

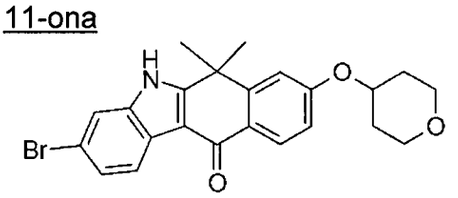
Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis D)

[0762]

[Ejemplo 609]

Compuesto T3-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y tetrahidro-piran-4-ol.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

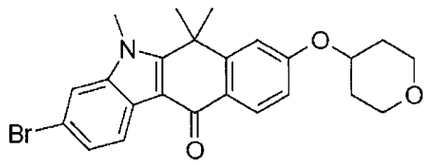
Tiempo de retención de HPLC: 8,07 min (condición de análisis H)

[0763]

[Ejemplo 610]

Compuesto T3-2

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A10-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T3-1.

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

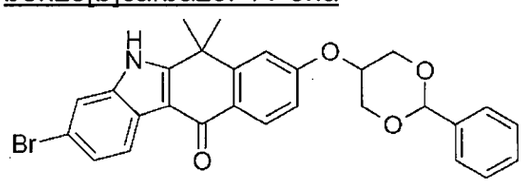
Tiempo de retención de HPLC: 6,88 min (condición de análisis H)

[0764]

[Ejemplo 611]

Compuesto T4-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y 5-fenil-[1,3]dioxan-2-ol.

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

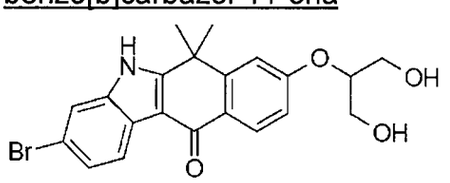
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis D)

[0765]

[Ejemplo 612]

Compuesto T4-2

3-Bromo-8-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-13-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T4-1.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

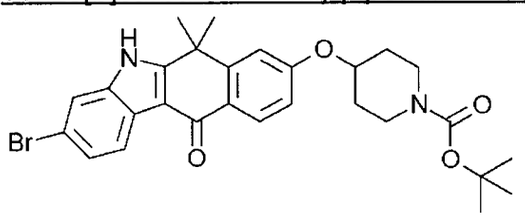
Tiempo de retención de HPLC: 4,64 min (condición de análisis H)

[0766]

[Ejemplo 613]

Compuesto T5-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y éster tert-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

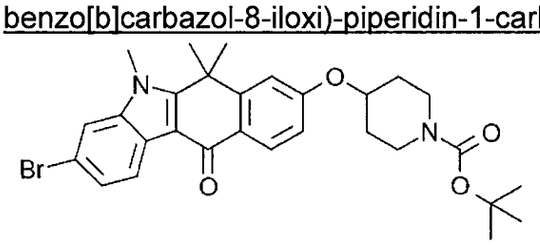
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis D)

[0767]

[Ejemplo 614]

Compuesto T5-2

éster tert-butílico del ácido 4-(3-bromo-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A10-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T5-1.

LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

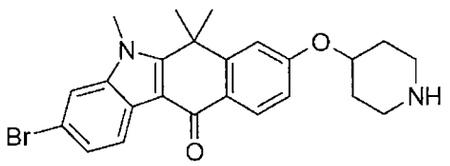
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis D)

[0768]

[Ejemplo 615]

Compuesto T5-3

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T5-2.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

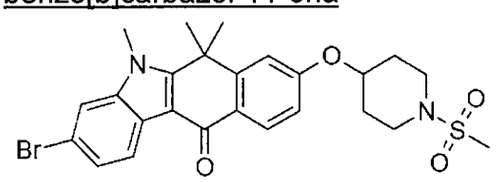
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis D)

[0769]

[Ejemplo 616]

Compuesto T5-4

3-Bromo-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T5-3 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

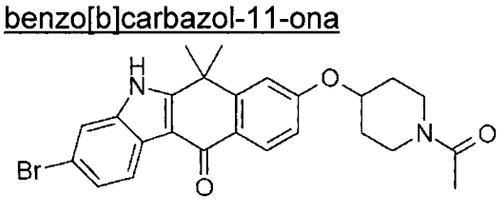
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

[0770]

[Ejemplo 617]

Compuesto T5-5

8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T5-3 y anhídrido acético.

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

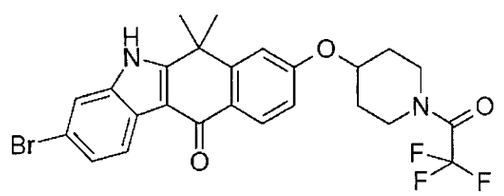
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis D)

[0771]

[Ejemplo 618]

Compuesto T6-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-iloxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T6-2 y anhídrido trifluoroacético.

LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

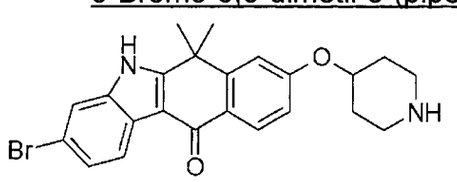
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis D)

[0772]

[Ejemplo 619]

Compuesto T6-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-iloxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T6-1, 28,0 mg, 52,3 μmol) en THF (1,00 ml) y metanol (0,50 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de potasio (1,00 ml, 20 p%), y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, y se extrajo con mezcla de solución de cloroformo y metanol, y se secó sobre sulfato de sodio. Luego, después de filtrar y

concentrar bajo presión reducida, so obtuvo 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona como un producto crudo.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

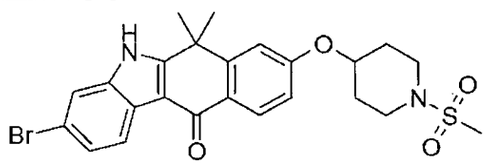
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis D)

[0773]

[Ejemplo 620]

Compuesto T6-3

3-Bromo-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T6-2 y cloruro de mesilo.

LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

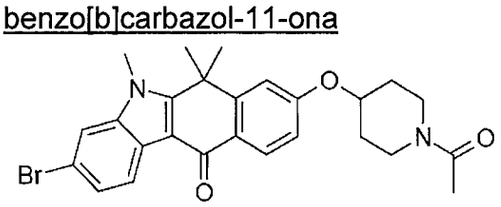
Tiempo de retención de HPLC: 2,23 min (condición de análisis D)

[0774]

[Ejemplo 621]

Compuesto T6-4

8-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-3-bromo-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T6-2 y anhídrido acético.

LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

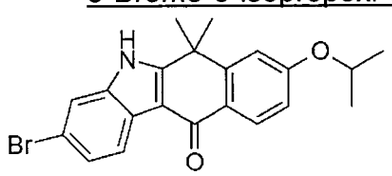
Tiempo de retención de HPLC: 2,27 min (condición de análisis D)

[0775]

[Ejemplo 622]

Compuesto T7-1

3-Bromo-8-isopropoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto T4-1.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

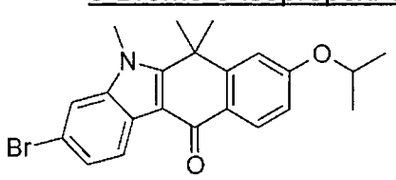
Tiempo de retención de HPLC: 3,18 min (condición de análisis F)

[0776]

[Ejemplo 623]

Compuesto T7-2

3-Bromo-8-isopropoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A10-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T7-1.

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

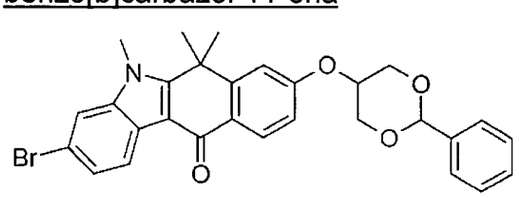
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis D)

[0777]

[Ejemplo 624]

Compuesto T8-1

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A10-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T4-1.

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

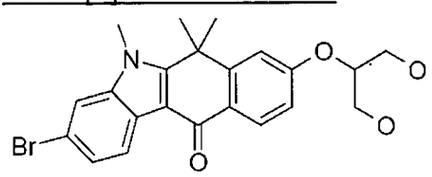
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis D)

[0778]

[Ejemplo 625]

Compuesto T8-2

3-Bromo-8-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-13-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T4-1.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

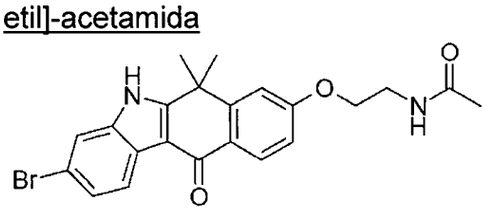
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis D)

[0779]

[Ejemplo 626]

Compuesto T9

N-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-acetamida



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y (N-(2-cloro-etil)-acetamida.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

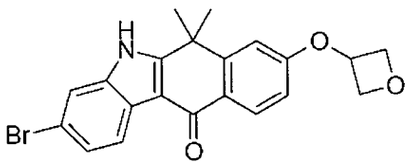
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis D)

[0780]

[Ejemplo 627]

Compuesto T10

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y éster oxetan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

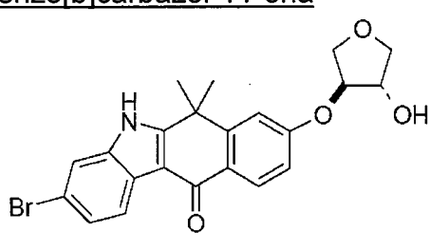
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis D)

[0781]

[Ejemplo 628]

Compuesto T11

3-Bromo-8-(4-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2,2-dióxido de tetrahidro-furo[3,4-d][1,3,2]dioxatiol (71,5 mg, 0,420 mmol) en DMF (1,40 ml), se agregó 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 50,0 mg, 0,140 mmol) y carbonato de cesio (228 mg, 0,700 mmol), y se agitó a 80°C por 15 hr. Subsiguientemente, se agregó ácido sulfúrico (0,10 ml, 18 M), THF (3,00 ml) y agua (0,50 ml) a la mezcla, la cual luego se agitó a temperatura ambiente por 24 hr y luego a 60°C por 24 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de filtrar y concentrar bajo presión reducida, los residuos resultantes se lavaron con diclorometano y se purificó mediante NH cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/THF) para obtener el compuesto buscado (44,7 mg, 72%).

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

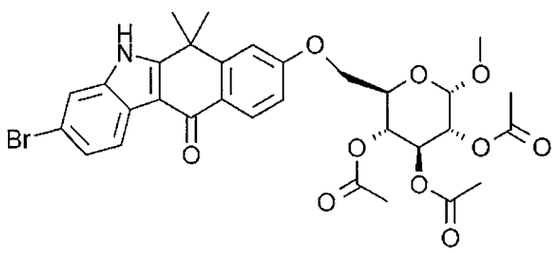
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis D)

[0782]

[Ejemplo 629]

Compuesto T12-1

éster (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-ílico de ácido acético



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y metilo 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-glucopiranosida.

LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

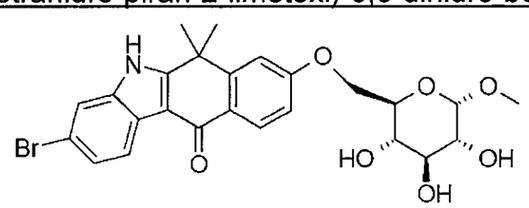
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

[0783]

[Ejemplo 630]

Compuesto T12-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a éster (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-ílico de ácido acético (Compuesto T12-1, 34,0 mg, 51,63 μmol), se agregó solución en metanol (2,50 ml, 2 M) de amoníaco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 21 hr. La solución de la reacción se concentró

bajo presión reducida, y los residuos resultantes se lavaron con éter dietílico para obtener el compuesto buscado (25,7 mg, 94%).

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

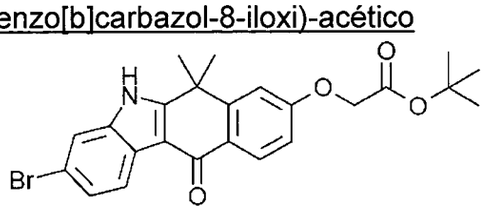
Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis D)

[0784]

[Ejemplo 631]

Compuesto T13-1

éster tert-butílico del ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y éster tert-butílico del ácido bromoacético.

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

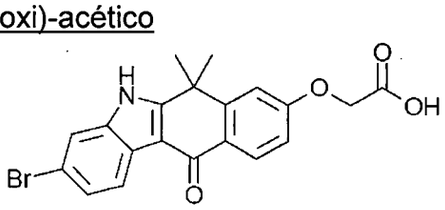
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis D)

[0785]

[Ejemplo 632]

Compuesto T13-2

ácido (3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-1.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

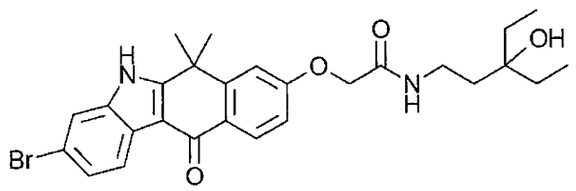
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis D)

[0786]

[Ejemplo 633]

Compuesto T13-3

2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-N-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-acetamida



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió (3-azida-1,1-dietil-propoxi)-trimetil-silano (16,6 mg, 72,42 μmol) en tolueno (0,48 ml), se agregó ácido 3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acético (20,0 mg, 48,28 μmol) y Tamices moleculares de 4 angstrom, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Luego, la mezcla se agregó con trimetilfosfina (10,2 μL, 96,56 μmol) y se agitó a 80°C por 22 hr. La solución de la reacción se agregó a ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de filtrar y concentrar bajo presión reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto buscado (0,7 mg, 3%).

LCMS: m/z 527 $[M+H]^+$

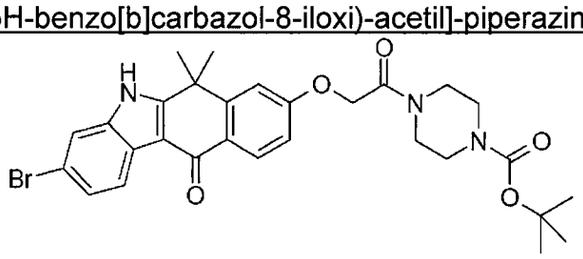
Tiempo de retención de HPLC: 2,93 min (condición de análisis D)

[0787]

[Ejemplo 634]

Compuesto T13-4

éster tert-butílico del ácido 4-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-10, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-2 y 1-(tert-butoxicarbonil)piperazina.

LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

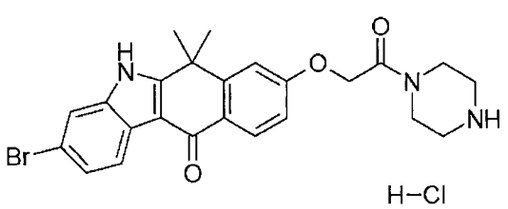
Tiempo de retención de HPLC: 2,32 min (condición de análisis D)

[0788]

[Ejemplo 635]

Compuesto T13-5

sal clorhidrato de 3-bromo-6,6-dimetil-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-4.

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

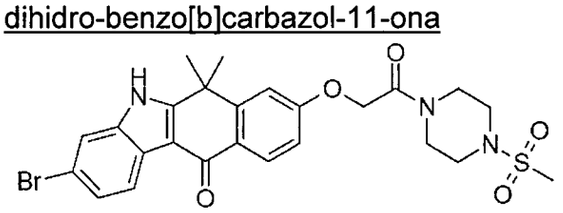
Tiempo de retención de HPLC: 1,75 min (condición de análisis D)

[0789]

[Ejemplo 636]

Compuesto T13-6

3-Bromo-8-[2-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-5 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis D)

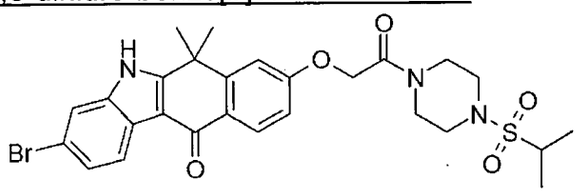
448

[0790]

[Ejemplo 637]

Compuesto T13-7

3-Bromo-6,6-dimetil-8-{2-oxo-2-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-5 y cloruro de isopropilsulfonilo.

LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

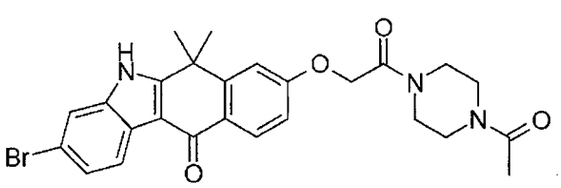
Tiempo de retención de HPLC: 2,47 min (condición de análisis D)

[0791]

[Ejemplo 638]

Compuesto T13-8

8-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-5 y anhídrido acético.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

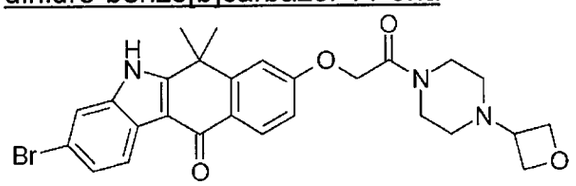
Tiempo de retención de HPLC: 1,85 min (condición de análisis D)

[0792]

[Ejemplo 639]

Compuesto T13-9

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-5 y 3-oxetanona.

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

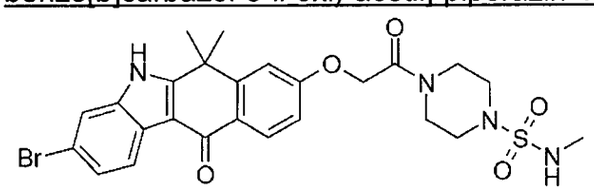
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis D)

[0793]

[Ejemplo 640]

Compuesto T13-10

metilamida de ácido 4-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il-oxi)-acetil]-piperazin-1-sulfónico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T13-5 y metilamida del ácido 2-oxo-oxazolidin-3-sulfónico.

LCMS: m/z 575 $[M+H]^+$

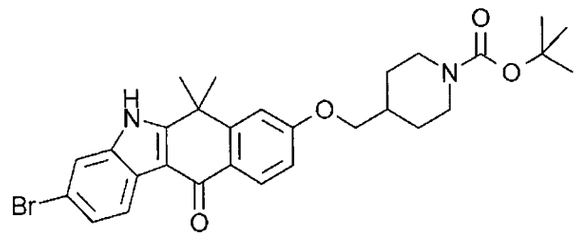
Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis A)

[0794]

[Ejemplo 641]

Compuesto T14-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo oximetil)-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina.

LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

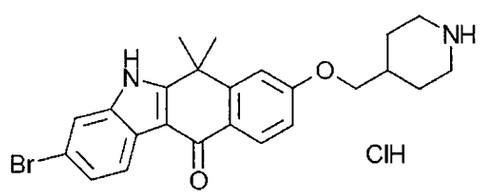
Tiempo de retención de HPLC: 2,80 min (condición de análisis D)

[0795]

[Ejemplo 642]

Compuesto T14-2

sal clorhidrato de 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-1.

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

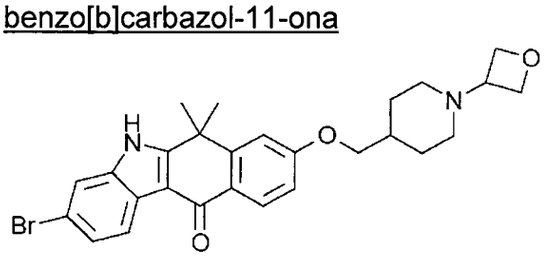
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis D)

[0796]

[Ejemplo 643]

Compuesto T14-3

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-2 y 3-oxetanona.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 9. 24 (1 H, s), 8. 37 (1 H, d, 8. 8 Hz), 8. 30 (1 H, d, 8. 3 Hz), 7. 57 (1 H, d, 1. 5 Hz), 7. 41 (1 H, dd, 8. 3, 1. 5 Hz), 7. 08 (1 H, d, 2. 4 Hz), 6. 98 (1 H, dd, 8. 8, 2. 4 Hz) 4. 60-4. 95 (7 H, m), 3. 93 (2 H, d, 5. 9 Hz), 3. 50 (1 H, m), 2. 83 (2 H, d, 11. 2 Hz), 1. 89 (4 H, m), 1. 78 (6 H, s),

LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

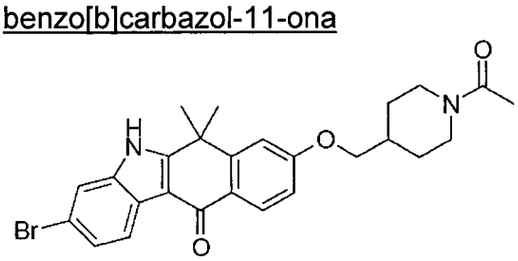
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis A)

[0797]

[Ejemplo 644]

Compuesto T14-4

8-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-2 y anhídrido acético.

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

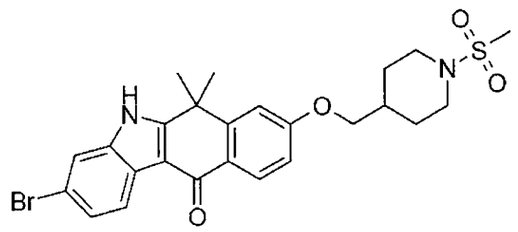
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis A)

[0798]

[Ejemplo 645]

Compuesto T14-5

3-Bromo-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-2 y cloruro de metansulfonilo.

LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

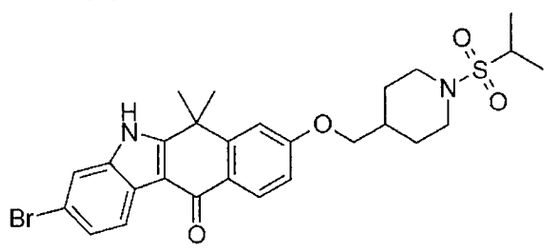
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis D)

[0799]

[Ejemplo 646]

Compuesto T14-6

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(propan-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-2 y cloruro de isopropilsulfonilo.

LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

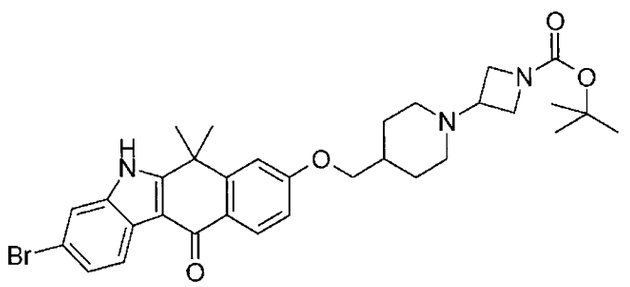
Tiempo de retención de HPLC: 2,58 min (condición de análisis D)

[0800]

[Ejemplo 647]

Compuesto T14-7

éster tert-butílico del ácido 3-[4-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo oximetil)-piperidin-1-il]-azetidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-2 y éster tert-butílico del ácido 3-oxo-azetidin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

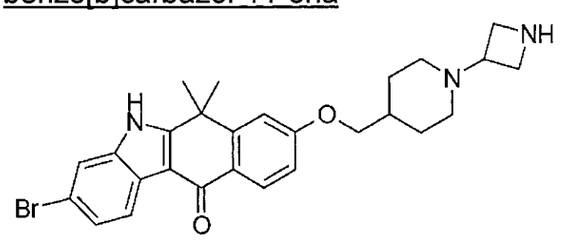
Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis A)

[0801]

[Ejemplo 648]

Compuesto T14-8

8-(1-Azetidin-3-il-piperidin-4-ilmetoxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-7.

LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

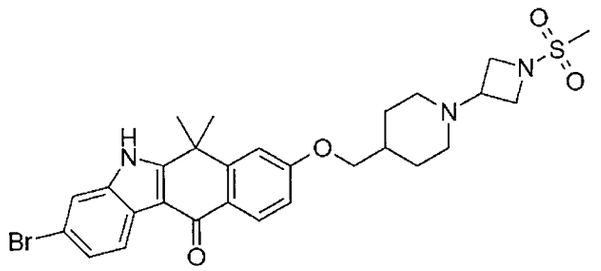
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis A)

[0802]

[Ejemplo 649]

Compuesto T14-9

3-Bromo-8-[1-(1-metansulfonil-azetidin-3-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-8 y cloruro de mesilo.

LCMS: m/z 586 $[M+H]^+$

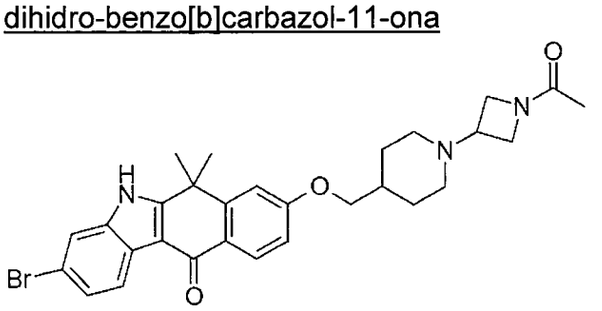
Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

[0803]

[Ejemplo 650]

Compuesto T14-10

8-[1-(1-Acetil-azetidin-3-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T14-8 y anhídrido acético.

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

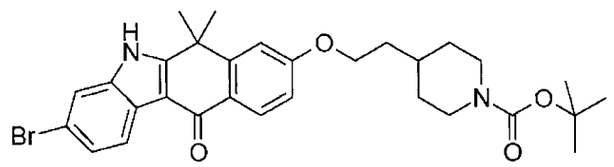
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis A)

[0804]

[Ejemplo 651]

Compuesto T15-1

éster tert-butílico del ácido 4-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-etil]-piperidin-1-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y N-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinetanol.

LCMS: m/z 567 $[M+H]^+$

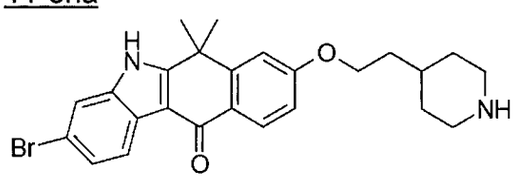
Tiempo de retención de HPLC: 2,29 min (condición de análisis D)

[0805]

[Ejemplo 652]

Compuesto T15-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-piperidin-4-il-etoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T15-1.

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

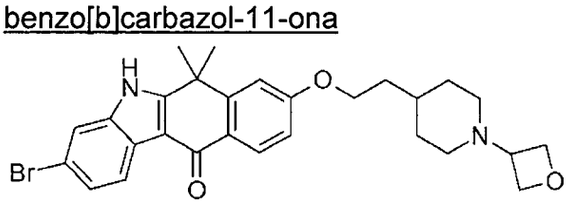
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis D)

[0806]

[Ejemplo 653]

Compuesto T15-3

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-etoxi]-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T15-2 y 3-oxetanona.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

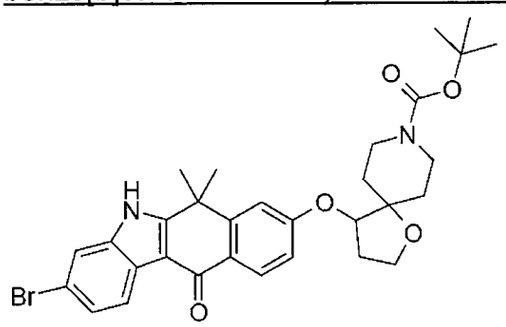
Tiempo de retención de HPLC: 2,28 min (condición de análisis D)

[0807]

[Ejemplo 654]

Compuesto T16-1

éster tert-butílico del ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y éster tert-butílico del ácido 3-hidroxi-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico.

LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

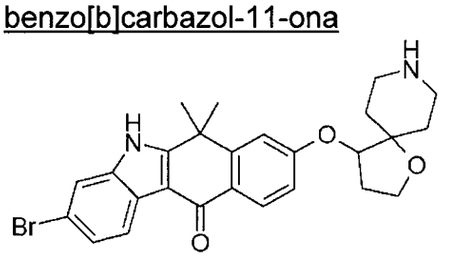
Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis A)

[0808]

[Ejemplo 655]

Compuesto T16-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T16-1.

LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

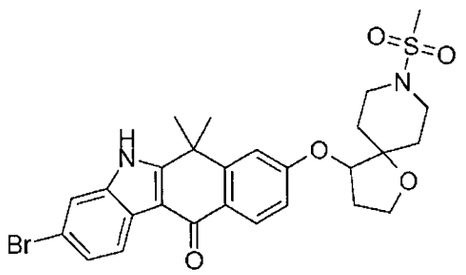
Tiempo de retención de HPLC: 1,99 min (condición de análisis A)

[0809]

[Ejemplo 656]

Compuesto T16-3

3-Bromo-8-(8-metansulfonil-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-iloxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A9-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T16-2 y cloruro de mesilo.

LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

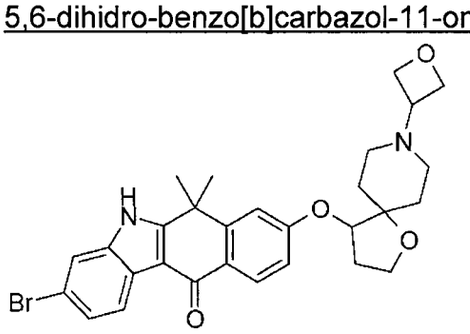
Tiempo de retención de HPLC: 2,56 min (condición de análisis A)

[0810]

[Ejemplo 657]

Compuesto T16-4

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(8-oxetan-3-il-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T16-2 y 3-oxetanona.

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

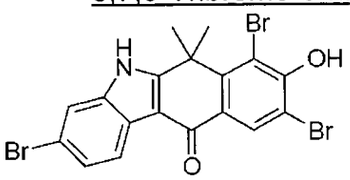
Tiempo de retención de HPLC: 2,01 min (condición de análisis A)

[0811]

[Ejemplo 658]

Compuesto T17-1

3,7,9-Tribromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster tert-butílico del ácido 4-[1,3]ditian-2-iliden-piperidin-1-carboxílico (100 g, 0,332 mmol) en diclorometano (2,50 ml), se agregó ácido trifluorometansulfónico (30,8 μL, 0,348 mmol) a -20°C, y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución de la reacción se enfrió a -70°C, y luego se agregó por goteo la solución en diclorometano (2,50 ml) de 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 177 mg, 0,498 mmol) y trietilamina (78,6 μL, 0,564 mmol). Luego, se agregó sal fluorhidrato de trietilamina (262 μL, 1,610 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (460 mg, 1,610 mmol) y se agitó a -70°C por 1 hr. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de filtrar y concentrar bajo presión reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía de columna sobre gel de amino-sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto buscado (42,0 mg, 25%).

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

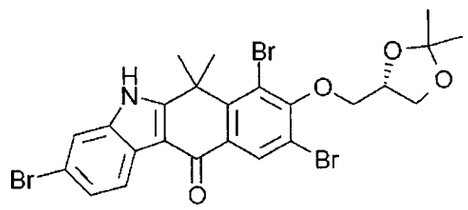
Tiempo de retención de HPLC: 6,34 min (condición de análisis B)

[0812]

[Ejemplo 659]

Compuesto T17-2

3,7,9-Tribromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A17-1 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

LCMS: m/z 625 $[M+H]^+$

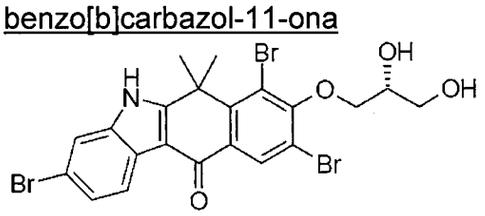
Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis A)

[0813]

[Ejemplo 660]

Compuesto T17-3

3,7,9-Tribromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T17-2.

LCMS: m/z 585 $[M+H]^+$

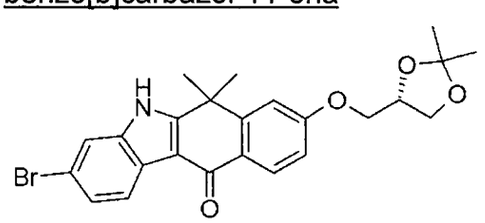
Tiempo de retención de HPLC: 2,44 min (condición de análisis A)

[0814]

[Ejemplo 661]

Compuesto T18-1

3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 3-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto A5-1, 18,0 mg, 50,5 μmol) en DMF (0,18 ml), se agregó éster (R)-

460

2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ílico metílico del ácido tolueno-4-sulfónico (14,5 mg, 0,0505 mmol) y carbonato de potasio (10,0 mg, 0,07575 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C por 3 días. La solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto del título (16,6 mg, 70%).

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

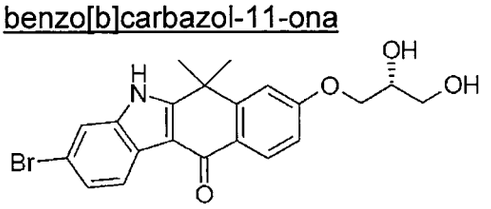
Tiempo de retención de HPLC: 3,01 min (condición de análisis F)

[0815]

[Ejemplo 662]

Compuesto T18-2

3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T18-1.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

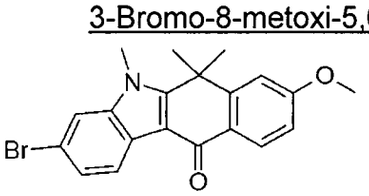
Tiempo de retención de HPLC: 4,72 min (condición de análisis H)

[0816]

[Ejemplo 663]

Compuesto T19-1-1

3-Bromo-8-metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A10-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A4.

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

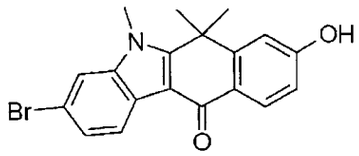
Tiempo de retención de HPLC: 2,84 min (condición de análisis D)

[0817]

[Ejemplo 664]

Compuesto T19-1

3-Bromo-8-hidroxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T19-1-1.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

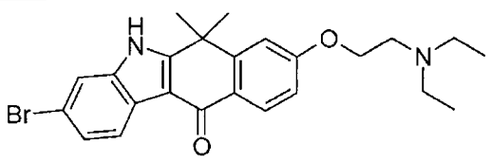
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis D)

[0818]

[Ejemplo 665]

Compuesto T19-2

3-Bromo-8-(2-dietilaminoetoxi)-6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 (9,8 mg, 36%).

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

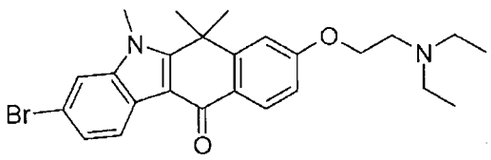
Tiempo de retención de HPLC: 1,96 min (condición de análisis D)

[0819]

[Ejemplo 666]

Compuesto T19-3

3-Bromo-8-(2-dietilaminoetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T19-1.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

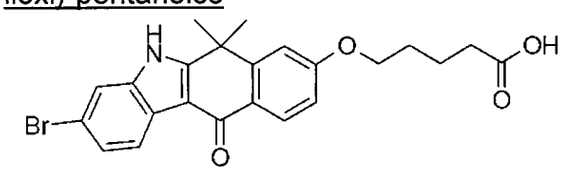
Tiempo de retención de HPLC: 2,09 min (condición de análisis D)

[0820]

[Ejemplo 667]

Compuesto T20

ácido 5-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-pentanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se hizo reaccionar Compuesto A5-1 y 5-bromovalerato de metilo, se agregó NaOH 1 N (140 μL), y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla de la reacción se agregó con HCl 2 N (70 μL), y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante TLC preparativa (cloruro de metileno□metanol = 15□1) para obtener 7 mg (55%).

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

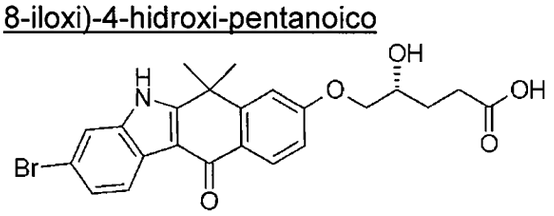
Tiempo de retención de HPLC: 5,88 min (condición de análisis H)

[0821]

[Ejemplo 668]

Compuesto T21

ácido (R)-5-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloxi)-4-hidroxi-pentanoico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T20, se preparó el compuesto del título a partir de la reacción entre Compuesto A5-1 y éster (R)-5-oxo-tetrahidrofurano-2-ílico metílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

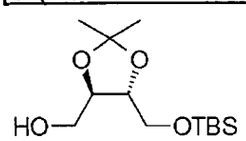
Tiempo de retención de HPLC: 4,57 min (condición de análisis H)

[0822]

[Ejemplo 669]

Compuesto T22-0

[5-(Tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol



A THF (50 ml), se agregó NaH (1,41 g, 0,032 mmol) a temperatura ambiente, seguido por la adición de ((4R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (5,0 g, 0,031 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego, se agregó TBSCl (5,11 g, 0,034 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se agregó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (8,21 g, 96%).

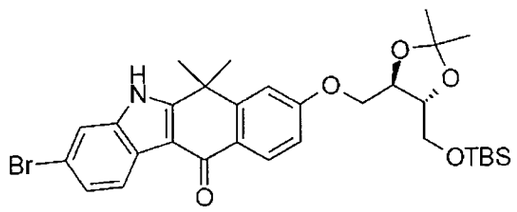
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ□ 3. 64-4. 98(6 H, m), 2. 37 (1 H, m), 1. 41 (3 H, s), 1. 40 (3 H, s), 0. 90 (9 H, s), 0. 08 (6 H, s)

[0823]

[Ejemplo 670]

Compuesto T22-1

3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y [5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Compuesto T22-0) (704 mg, 80%).

LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

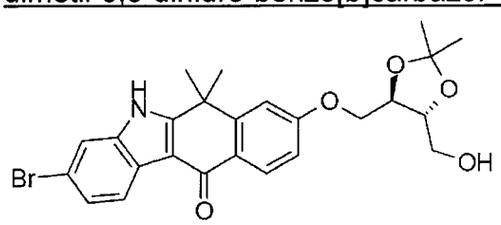
Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min (condición de análisis F)

[0824]

[Ejemplo 671]

Compuesto T22-1-1

3-Bromo-8-((1R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en DMF (0,4 ml) de 3-bromo-8-[(1R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1, 50,3 mg, 0,0818 mmol) y yoduro de cobre (I) (34 mg), se agregó metóxido de sodio (solución 1 M en metanol, 0,82 ml, 0,818 mmol) y la mezcla se agitó por 6 hr y 45 min a temperatura ambiente de 90°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se agregó con éter dietílico y acetato de etilo, y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtrado con Celite. A los residuos concentrados se agregó éter dietílico, hexano, acetato de etilo y agua, y luego la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y subsiguientemente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante TLC preparativa (Merck60 F_{254}, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo

805
1165

(1□2)} para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 22,6 mg, 55%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 44-8. 38 (1 H, b), 8. 39 (1 H, d, 8. 6 Hz), 8. 31 (1 H, d, 8. 2 Hz), 7. 60 (1 H, d, 1. 3 Hz), 7. 44 (1 H, dd, 8. 2 Hz, 1. 3 Hz), 7. 12 (1 H, d, 2. 3 Hz), 7. 02 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 2. 3 Hz), 4. 41-4. 10 (4 H, m), 4. 00-3. 88 (1 H, m), 3. 86-3. 76 (1 H, m), 1. 78 (6 H, s), 1,50 (3 H, s), 1. 49 (3 H, s)

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

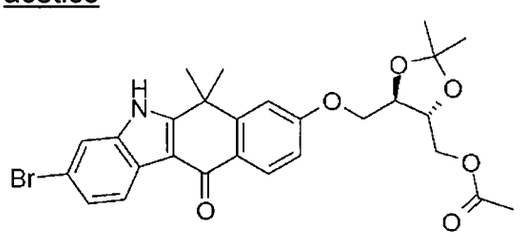
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis C)

[0825]

[Ejemplo 672]

Compuesto T22-1-2

éster (3R,4R)-5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo oximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ílico metílico del ácido acético



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis de T22-1-1 (sólido blanco, 17,8 mg, 40%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 92-8. 80 (1 H, b), 8. 40 (1 H, d, 8. 9 Hz), 8. 31 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 58 (1 H, d, 1. 7 Hz), 7. 43 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 1. 7 Hz), 7. 14 (1 H, d, 2. 3 Hz), 7. 02 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 2. 3 Hz), 4. 51-4. 38 (1 H, m), 4. 34-4. 16 (4 H, m), 2. 13 (3 H, s), 1. 78 (6 H, s), 1. 50 (6 H, s)

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

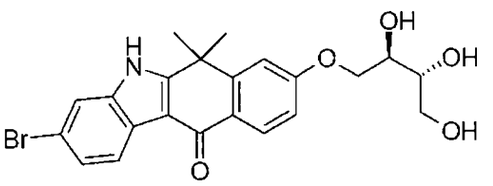
Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis C)

[0826]

[Ejemplo 673]

Compuesto T22-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T22-1 (2,83 g, 95%).

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

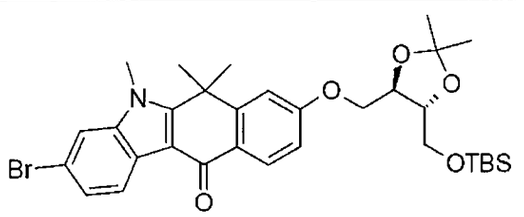
Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

[0827]

[Ejemplo 674]

Compuesto T22-3

3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-4, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T22-1.

LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

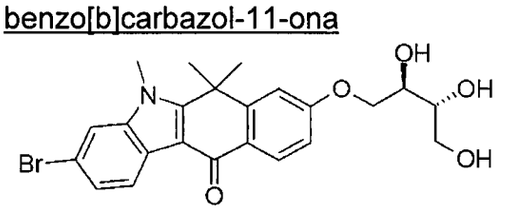
Tiempo de retención de HPLC: 4,74 min (condición de análisis F)

[0828]

[Ejemplo 675]

Compuesto T22-4

3-Bromo-8-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-pentiloxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T22-3.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

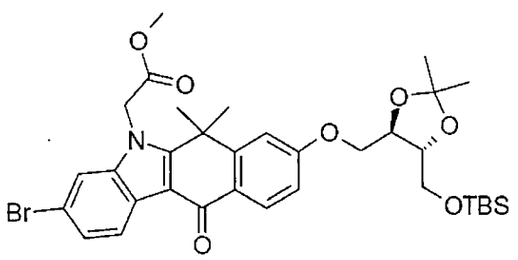
Tiempo de retención de HPLC: 4,86 min (condición de análisis H)

[0829]

[Ejemplo 676]

Compuesto T22-5

éster metílico del ácido {3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1, 40,0 mg, 65,2 μmol) en DMF (0,20 ml), se agregó a 0°C con bromoacetato de metilo (30,5 μL, 134,5 μmol) y hidruro de sodio (4,5 mg, 132 μmol), y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (44,5 mg, 85%).

LCMS: m/z 686 $[M+H]^+$

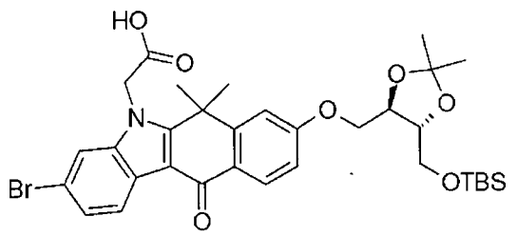
Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis D)

[0830]

[Ejemplo 677]

Compuesto T22-6

ácido {3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético



Se disolvió éster metílico del ácido {3-Bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético (Compuesto T22-5, 40 mg, 60,0 μmol) en la mezcla de solventes de metanol (120 μl) y agua (30 μl), se agregó hidróxido de litio monohidratado (10 mg, 240 μmol), y luego se agitó 40°C por 15 min. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto buscado (35,2 mg, 96%).

LCMS: m/z 672 $[M+H]^+$

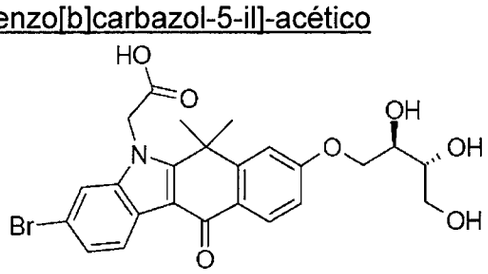
Tiempo de retención de HPLC: 3,41 min (condición de análisis D)

[0831]

[Ejemplo 678]

Compuesto T22-7

ácido 3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T22-6 (6,2 mg, 31%).

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

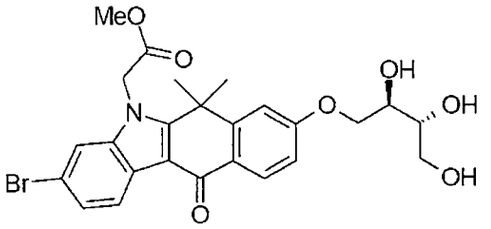
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 min (condición de análisis D)

[0832]

[Ejemplo 679]

Compuesto T22-8

éster metílico del ácido [3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



Se disolvió ácido [3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético (Compuesto T22-6, 15,0 mg, 29,0 μmol) en metanol (0,30 ml), se agregó trimetilsilildiazometano (0,10 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto buscado (15,2 mg, 96%).

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

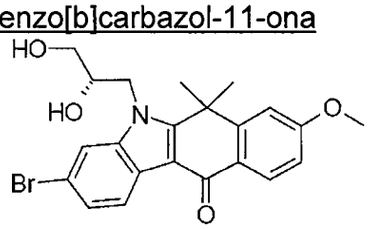
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis D)

[0833]

[Ejemplo 680]

Compuesto T23-1

3-Bromo-5-((R)-1,2-dihidroxietil)-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T18-1 y Compuesto T18-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A5-1 y éster (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ílico metílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

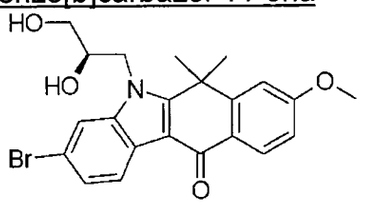
Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

[0834]

[Ejemplo 681]

Compuesto T23-2

3-Bromo-5-((S)-1,2-dihidroxietil)-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto T18-1 y Compuesto T18-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto A4 y éster (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ílico metílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

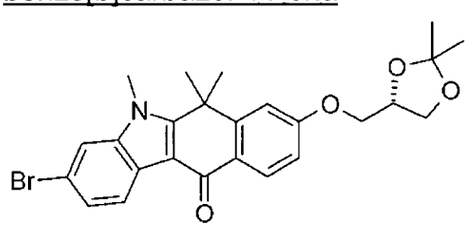
Tiempo de retención de HPLC: 4,50 min (condición de análisis H)

[0835]

[Ejemplo 682]

Compuesto T24-1

3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, la suspensión en DMF (1 ml) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T18-1, 112,2 mg, 0,239 mmol) y hidruro de sodio (60%) (19 mg, 0,477 mmol), se enfrió en un baño de hielo y se agregó yoduro de metilo (37 ml, 0,596 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min, y luego se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo/éter dietílico/hexano. La capa orgánica se lavó con agua y subsiguientemente con solución acuosa de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El producto

resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna {Merck Kieselgel60, solución para elución: hexano/acetato de etilo (1□1)} para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 107,3 mg, 93%).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 41 (1 H, d, 8. 6 Hz), 8. 35 (1 H, d, 8. 9 Hz), 7. 56 (1 H, d, 1. 7 Hz), 7. 46 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 1. 7 Hz), 7. 14 (1 H, d, 2. 3 Hz), 7. 00 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 2. 3 Hz), 4. 60-4. 49 (1 H, m), 4. 20-3. 90 (4 H, m), 4. 03 (3 H, s), 1,88 (6 H, s), 1. 50 (3 H, s), 1. 43 (3 H, s)

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

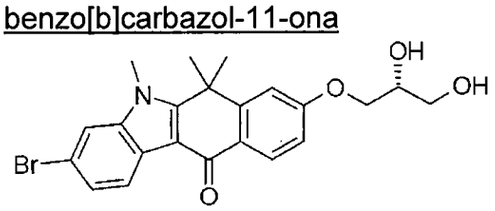
Tiempo de retención de HPLC: 6,59 min (condición de análisis B)

[0836]

[Ejemplo 683]

Compuesto T24-2

3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,15 ml) - MeOH (0,1 ml) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T24-1, 15,5 mg, 0,0320 mmol), se agregó solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (128 μL, 0,0640 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente de 55°C por 2 hr, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se agregó éter dietílico y subsiguientemente carbonato ácido de sodio (11 mg). La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico/acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 11,9 mg, 84%).

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 26 (1 H, d, 8. 6 Hz), 8. 20 (1 H, d, 8. 9 Hz), 7. 77 (1 H, d, 1. 7 Hz), 7. 42 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 1. 7 Hz), 7. 33 (1 H, d, 2. 3 Hz), 7. 09 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 2. 3 Hz), 4. 26-3. 96 (3 H, m), 4. 10 (3 H, s), 3. 74-3. 66 (1 H, m), 1,92 (6 H, s)

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

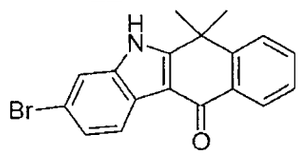
Tiempo de retención de HPLC: 4,65 min (condición de análisis B)

[0837]

[Ejemplo 684]

Compuesto T25

3-Bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A3-1 y Compuesto A4, se preparó el compuesto del título a partir de 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (560 mg).

LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

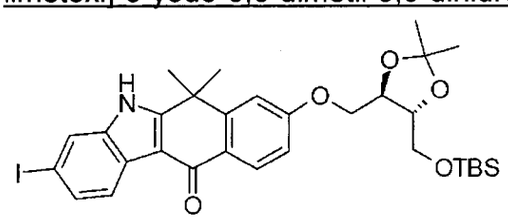
Tiempo de retención de HPLC: 4,57 min (condición de análisis H)

[0838]

[Ejemplo 685]

Compuesto T26-1

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-yodo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto T22-1, 300 mg, 0,47 mmol), yoduro de sodio (147 mg, 0,94 mmol) y yoduro de cobre (9,40 mg, 0,047 mmol) en dioxano (1,00 ml), se agregó (1R,2R)-N,N,N',N'-tetrametil-ciclohexano-1,2-diamina (15,4 µl, 0,094 mmol), y luego se agitó a 110°C por 16 hr. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto del título (220 mg, 70%).

LCMS: m/z 662 $[M+H]^+$

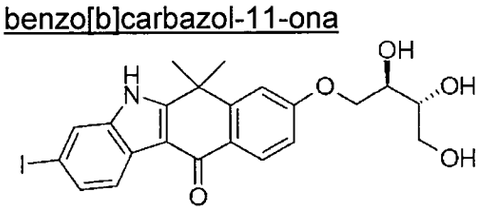
Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis D)

[0839]

[Ejemplo 686]

Compuesto T26-2

3-yodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T26-1 (17,0 mg, 90%).

LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

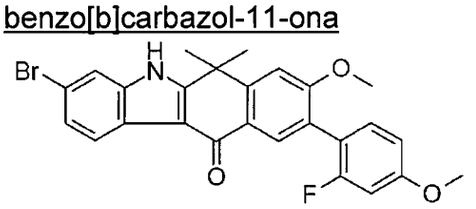
Tiempo de retención de HPLC: 1,77 min (condición de análisis D)

[0840]

[Ejemplo 687]

Compuesto T27-1

3-Bromo-9-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



A la mezcla de 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto E1, 410 mg, 1,44 mmol), tetrakistrifenilfosfina paladio (80 mg, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (614 mg, 4 eq.), se agregó tolueno (3 ml) y agua (1 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente y a 90°C por 3 hr. La mezcla se extrajo agregando agua y éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel

474

de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (sólido blanco, 320 mg).

La 6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona así obtenida (320 mg, 0,1 mmol) y 3-bromofenilhidrazina (0,29 g, 1,3 eq.) se disolvieron en ácido acético (1 ml), y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C por 8 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en THF (3 ml) con 10% de agua, se agregó DDQ (227 mg, 3 eq.) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. A la solución de la reacción, la mezcla solución de THF/éter dietílico (1□1) se agregó, y la solución de la reacción se lavó con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (sólido rojo, 75 mg).

LCMS: m/z 494, 496 $[M+H]^+$

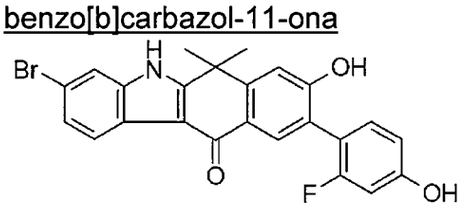
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis C)

[0841]

[Ejemplo 688]

Compuesto T27-2

3-Bromo-9-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto T27-1.

LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

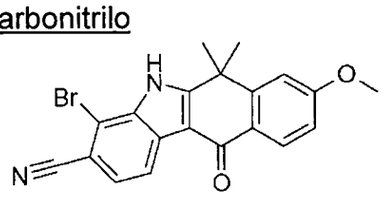
Tiempo de retención de HPLC: 2,68 min (condición de análisis C)

[0842]

[Ejemplo 689]

Compuesto U5

4-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 2-bromo-3-nitro-benzonitrilo (Compuesto U1, 678 mg, 2,987 mmol) en etanol (20,9 ml) y agua (8,96 ml), se agregó ácido acético (2,39 ml, 41,81 mmol) y hierro (1,17 g, 20,91 mmol), y se agitó a 60°C por 18 hr. La solución de la reacción se vertió en solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Luego de la concentración bajo presión reducida, 3-amino-2-bromo-benzonitrilo (Compuesto U2) se obtuvo como un producto crudo.

El producto crudo obtenido a partir de lo anterior se disolvió en solución acuosa 12 M de ácido clorhídrico (4,00 ml), se agregó lentamente a 0°C una solución acuosa en la cual se disolvió nitrito de sodio (247 mg, 3,584 mmol) en agua (3,58 ml), y luego la mezcla se agitó a 0°C por 30 min. En condiciones protegidas de la luz, se agregó la solución acuosa en la cual se disolvió cloruro de estaño dihidratado (2,02 g, 8,961 mmol) en solución acuosa 12 M de ácido clorhídrico (4,00 ml) lentamente a la solución de la reacción a 0°C, y luego la mezcla se agitó a 0°C por 1 hr. La solución de la reacción se vertió en solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo 2-bromo-3-hidrazino-benzonitrilo (Compuesto U3) como un producto crudo. Bajo una atmósfera de nitrógeno, al producto crudo precedente y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 462 mg, 2,260 mmol) se agregó TFA (6,78 ml) y se agitó a 100°C por 2 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua

y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U4) como un producto crudo. El producto crudo precedente se disolvió en THF (10,0 ml) y agua (1,00 ml), se agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,54 g, 6,780 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 20 hr. La solución de la reacción se vertió en solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, se extrajo con éter ciclopentilmetílico, se lavó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se lavaron con éter ciclopentilmetílico para obtener el compuesto del título (460 mg, 52%).

LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

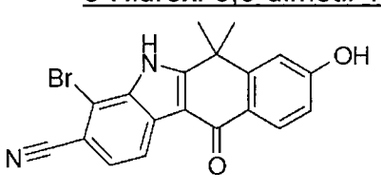
Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis D)

[0843]

[Ejemplo 690]

Compuesto U6

8-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 325 mg, 0,822 mmol) se agregó sal clorhidrato de piridina (3,80 g, 32,89 mmol) y se agitó a 160°C por 28 hr. La solución de la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto del título como un producto crudo.

LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

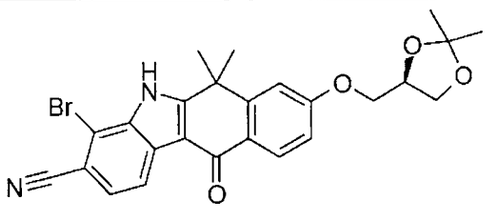
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis D)

[0844]

[Ejemplo 691]

Compuesto U7-1

4-Bromo-8-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir de la reacción entre Compuesto U6 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (354 mg, 87%).

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

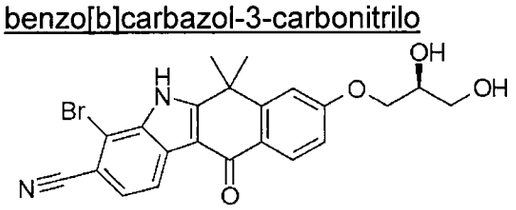
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis D)

[0845]

[Ejemplo 692]

Compuesto U7-2

4-Bromo-8-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U7-1.

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

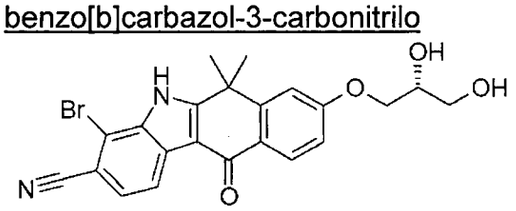
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis C)

[0846]

[Ejemplo 693]

Compuesto U8-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto U7-1 y Compuesto U7-2, se preparó el compuesto del título a partir de la reacción entre Compuesto U6 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (4,5 mg, 29%).

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

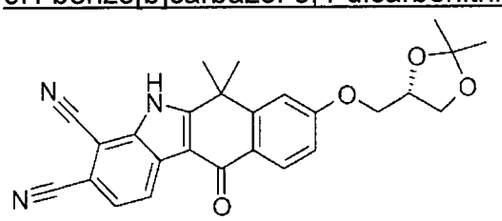
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis C)

[0847]

[Ejemplo 694]

Compuesto U8-3-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U6, 20,0 mg, 40,37 μmol) en DMA (0,35 ml), se agregó cianuro de cobre (I) (18,1 mg, 201,9 μmol), y se agitó a 200°C por 1 hr bajo irradiación con microondas. La solución de la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto crudo.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

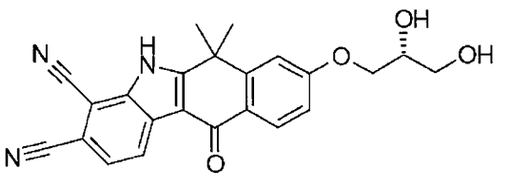
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis D)

[0848]

[Ejemplo 695]

Compuesto U8-3-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-3-1 (9,5 mg, 59%).

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

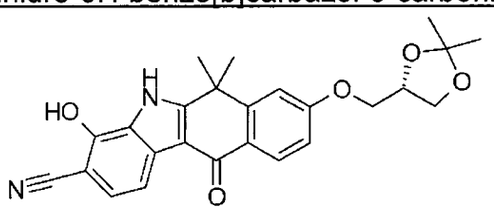
Tiempo de retención de HPLC: 2,40 min (condición de análisis D)

[0849]

[Ejemplo 696]

Compuesto U8-4-1

8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto U9, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto U8-1 (9,5 mg, 59%).

LCMS: m/z 433 $[M+H]^+$

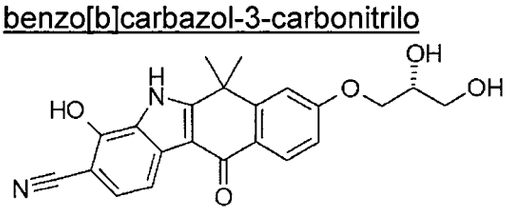
Tiempo de retención de HPLC: 2,34 min (condición de análisis A)

[0850]

[Ejemplo 697]

Compuesto U8-4-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-4-1 (producto crudo) (9,7 mg, 52%).

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

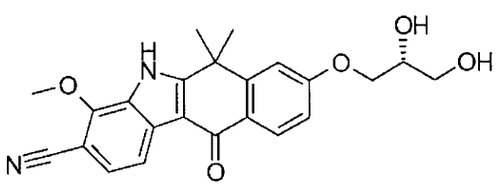
Tiempo de retención de HPLC: 1,69 min (condición de análisis A)

[0851]

[Ejemplo 698]

Compuesto U8-4-3

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-4-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-4-2, 8,0 mg, 20,39 μmol) en metanol (2,0 ml) y se agregó cloroformo (2,00 ml), trimetilsilildiazometano (solución en éter dietílico, 2 M, 15,3 μL, 30,58 μmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente por 31 hr. Los residuos obtenidos de la solución de la reacción luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (5,1 mg, 62%).

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

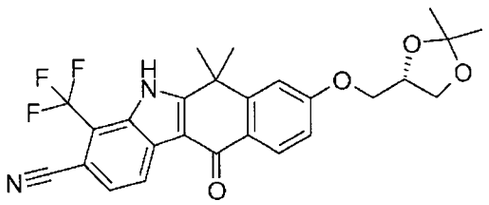
Tiempo de retención de HPLC: 3,74 min (condición de análisis A)

[0852]

[Ejemplo 699]

Compuesto U8-5-1

8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 25,0 mg, 50,47 μmol) en DMF (0,75 ml), se agregó yoduro de cobre (I) (48,0 mg, 252,3 μmol) y éster metílico del ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (31,9 μL, 252,3 μmol), y luego se agitó a 100°C por 2 días. La solución de la reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un producto crudo.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

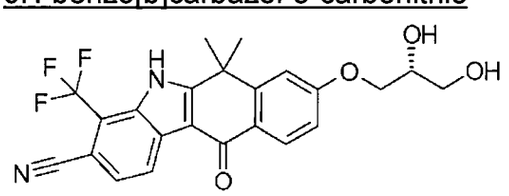
Tiempo de retención de HPLC: 2,88 min (condición de análisis A)

[0853]

[Ejemplo 700]

Compuesto U8-5-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-5-1 (4,0 mg, 30%).

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

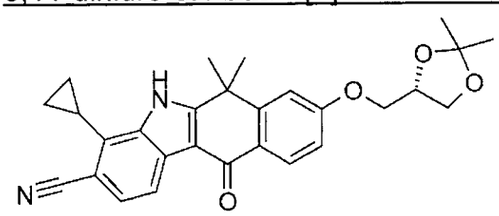
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis A)

[0854]

[Ejemplo 701]

Compuesto U8-6-1

4-Ciclopropil-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (13,2 mg, 78,73 μmol) y fosfato de potasio (212,27 mg, 212,0 μmol) en agua (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. A la solución de la reacción, se agregó 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol), acetato de paladio (1,36 mg, 6,056 μmol), y triciclohexilfosfina (solución en tolueno, 20 p%, 17,0 mg, 12,11 μmol) y la mezcla se agitó a 80°C por 24 hr. La solución de la reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (13,6 mg, 49%).

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

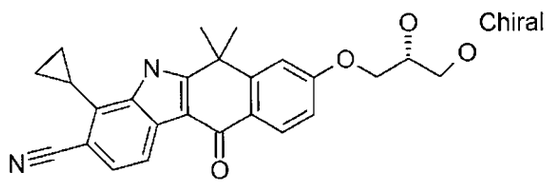
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis D)

[0855]

[Ejemplo 702]

Compuesto U8-6-2

4-Ciclopropil-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-6-1.

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

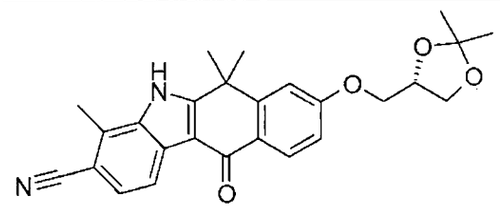
Tiempo de retención de HPLC: 2,42 min (condición de análisis A)

[0856]

[Ejemplo 703]

Compuesto U8-7-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



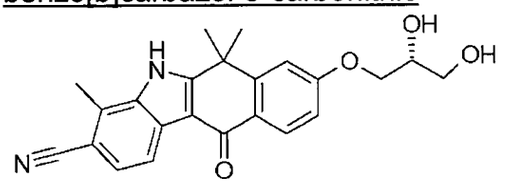
Bajo una atmósfera de nitrógeno, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol) y cloruro de litio (7,70 mg, 181,7 μmol) se disolvieron en DMF (1,00 ml), se agregó tetrametilestaño (12,5 μL, 90,84 μmol), tetrakistrifenilfosfina paladio (3,50 mg, 6,056 μmol) y triciclohexilfosfina (solución en tolueno, 20 p%, 17,0 mg, 3,028 μmol), y la mezcla se agitó a 100°C por 24 hr. La solución de la reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo como un producto crudo (20,9 mg, 80%).

[0857]

[Ejemplo 704]

Compuesto U8-7-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-7-1.

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

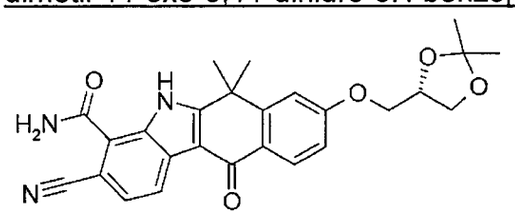
Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis A)

[0858]

[Ejemplo 705]

Compuesto U8-8-1

amida del ácido 3-ciano-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol), acetato de paladio (1,36 mg, 6,056 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (3,36 mg, 6,056 μmol), imidazol (4,12 mg, 60,56 μmol) y tert-butóxido de potasio (10,2 mg, 90,84 μmol) en formamida (3,00 ml) y la mezcla se agitó a 180°C por 5 min bajo irradiación con microondas. La solución de la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto buscado (7,6 mg, 27%).

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

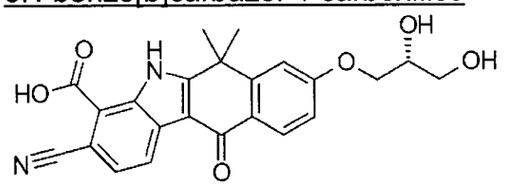
Tiempo de retención de HPLC: 1,82 min (condición de análisis A)

[0859]

[Ejemplo 706]

Compuesto U8-8-2

ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto U8-8-1.

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

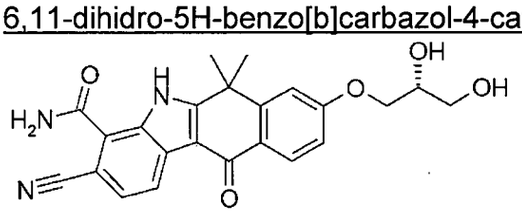
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis A)

[0860]

[Ejemplo 707]

Compuesto U8-8-3

amida del ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto de la síntesis del Compuesto U8-8-2.

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

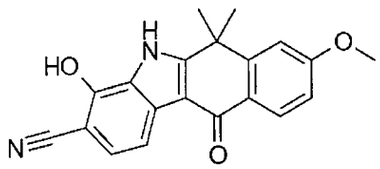
Tiempo de retención de HPLC: 1,27 min (condición de análisis A)

[0861]

[Ejemplo 708]

Compuesto U9

4-Hidroxi-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 10,0 mg, 25,30 μmol), X-phos (1,07 mg, 2,530 μmol), hidróxido de sodio (4,36 mg, 75,90 μmol) y $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (1,31 mg, 1,265 μmol) en dioxano (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla se agitó a 100°C por 1 hr. La solución de la reacción se vertió en ácido clorhídrico (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (5,4 mg, 64%).

LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

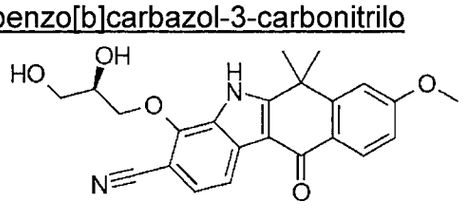
Tiempo de retención de HPLC: 1,62 min (condición de análisis D)

[0862]

[Ejemplo 709]

Compuesto U10-1

4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir de la reacción entre Compuesto U9 y (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

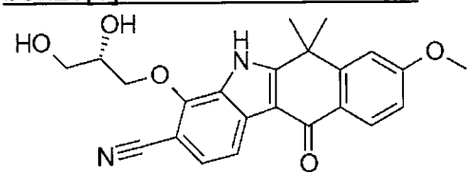
Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

[0863]

[Ejemplo 710]

Compuesto U10-2

4-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir de la reacción entre Compuesto U9 y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

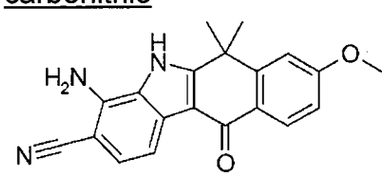
Tiempo de retención de HPLC: 2,06 min (condición de análisis A)

[0864]

[Ejemplo 711]

Compuesto U11

4-Amino-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto U5, 25,0 mg, 63,25 μmol), yoduro de cobre (2,41 mg, 12,65 μmol), azida de sodio (20,6 mg, 316,3 μmol), (1S,2S)-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (2,70 mg, 18,98 μmol), y ascorbato de sodio (1,25 mg, 6,325 μmol) en etanol (0,70 ml) y agua (0,30 ml) y la mezcla se agitó a 100°C por 2 hr. La solución de la reacción se vertió en solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 27%).

LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

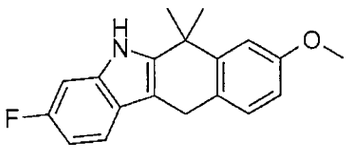
Tiempo de retención de HPLC: 2,16 min (condición de análisis A)

[0865]

[Ejemplo 712]

Compuesto V2

3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo una atmósfera de nitrógeno, la suspensión en ácido acético (1 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 101,0 mg, 0,495 mmol) y sal clorhidrato de (3-fluoro-fenil)-hidrazina (Compuesto V1, 96,5 mg, 0,593 mmol) se agitó a temperatura ambiente de 95°C por 3,75 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se agregó con agua (1 ml) y hexano/acetato de etilo (15□1) (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente por 15 min. El sólido se filtró, se lavó con hexano/acetato de etilo (15□1), y luego se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (polvo beige, 72,7 mg, 50%).

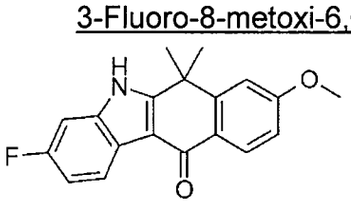
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 92-7. 82 (1 H, b), 7. 47 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 5. 6 Hz), 7. 10-7. 03 (2 H, m), 6. 95-6. 81 (2 H, m), 4. 05 (2 H, s), 3. 86 (3 H, s), 1. 67 (6 H, s)

[0866]

[Ejemplo 713]

Compuesto V3

3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (1,8 ml)-agua (0,18 ml) de 3-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto V2, 72,4 mg, 0,245 mmol), se agregó DDQ (122,4 mg, 0,539 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 hr. La mezcla de la reacción se agregó con éter dietílico y solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla

resultante se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (2 ml) y subsiguientemente dos veces con salmuera (2 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de la concentración bajo presión reducida, se agregó hexano/acetato de etilo (5□1) y éter dietílico al producto crudo obtenido, y el sólido se trituró. Luego de retirar el sobrenadante y secar bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (sólido amarillo, 57,0 mg, 75%).

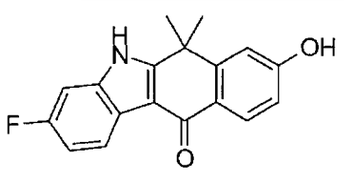
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 8. 54-8. 44 (1 H, b), 8. 43-8. 33 (2 H, m), 7. 16-6. 98 (4 H, m), 3. 93 (3 H, s), 1. 77 (6 H, s)

[0867]

[Ejemplo 714]

Compuesto V4

3-Fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Una mezcla de 3-fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto V3, 56,6 mg, 0,183 mmol) y cloruro de piridinio (0,65 g) se agitó a temperatura ambiente de 160°C por 12 hr. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se usó para el siguiente paso sin purificación adicional (sólido marrón, 61,6 mg, 100%).

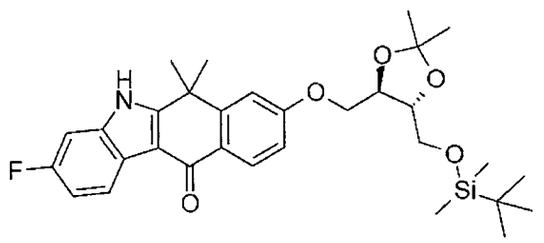
RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 20 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 5. 3 Hz), 8. 15 (1 H, d, 9. 6 Hz), 7. 17 (1 H, dd, 9. 6 Hz, 2. 3 Hz), 7. 12 (1 H, d, 2. 3 Hz), 7. 05-6. 95 (1 H, m), 6. 88 (1 H, dd, 8. 9 Hz, 2. 3 Hz), 1. 74 (6 H, s)

[0868]

[Ejemplo 715]

Compuesto V5-1

8-[(1R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (1,5 ml) de 3-fluoro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto V4, 0,183 mmol), (4S,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ol (75,9 mg, 0,275 mmol) y trifenilfosfina (72 mg, 0,275 mmol), se agregó solución en tolueno (125 μL, 0,275 mmol) de DEAD por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente de 40°C por 7 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el producto resultante crudo se purificó mediante TLC preparativa (Merck 60 F_{254}, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo (3□1)} para obtener el compuesto del título (amorfo anaranjado pálido, 54,1 mg, 53,4%).

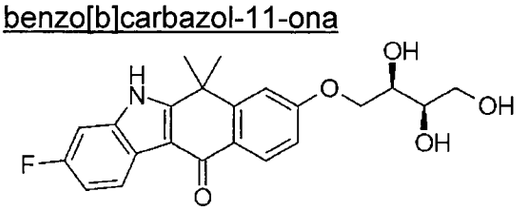
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8. 54-8. 45 (1 H, b), 8. 42-8. 33 (2 H, m), 7. 17-6. 99 (4 H, m), 4. 41-4. 27 (2 H, m), 4. 25-4. 15 (1 H, m), 4. 06-3. 96 (1 H, m), 3. 96-3. 88 (1 H, m), 3. 83-3. 74 (1 H, m), 1. 76 (3 H, s), 1. 75 (3 H, s), 1. 48 (3 H, s), 1. 47 (3 H, s), 0. 87 (9 H, s), 0. 092 (6 H, s)

[0869]

[Ejemplo 716]

Compuesto V5-2

3-Fluoro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución en THF (0,3 ml)-MeOH (0,1 ml) de 8-[(1R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto

V5-1, 52,8 mg, 0,0954 mmol), se agregó solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (0,19 ml, 0,0954 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente de 55°C por 4 hr, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se agregó éter dietílico, carbonato ácido de sodio (20 mg) y agua en orden. La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico y subsiguientemente dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se lavó con diclorometano, y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (polvo blanco, 29,9 mg, 78%).

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8, 24 (1 H, d, 8, 9 Hz), 8, 19 (1 H, dd, 8, 6 Hz, 5, 3 Hz), 7, 30 (1 H, d, 2, 3 Hz), 7, 18 (1 H, dd, 9, 2 Hz, 2, 3 Hz), 7, 09 (1 H, dd, 8, 9 Hz, 2, 3 Hz), 7, 06-6, 96 (1 H, m), 4, 32-4, 22 (1 H, m), 4, 21-4, 12 (1 H, m), 4, 11-4, 02 (1 H, m), 3, 84-3, 75 (1 H, m), 3, 74-3, 61 (2 H, m), 1, 77 (6 H, s)

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

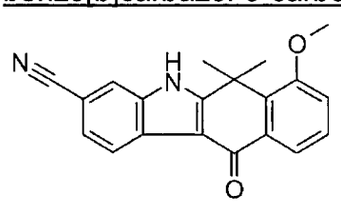
Tiempo de retención de HPLC: 4,02 min (condición de análisis H)

[0870]

[Ejemplo 717]

Compuesto W2

7-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



La suspensión en tolueno de t-butóxido de sodio (700 mg, 2,5 eq.), se agregó 8-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto W1, 500 mg, 2,9 mmol) por goteo a 0°C. Luego de 15 minutos, la solución se volvió de color verde negruzco. La mezcla solución se agregó por goteo con yoduro de metilo (1,03 g, 2,5 eq.) y se agitó a 15°C durante la noche. Precipitó un sólido marrón. La solución de la reacción se agregó a solución acuosa saturada de cloruro de amonio/éter dietílico bajo agitación y enfriamiento. Luego, la solución se extrajo con éter dietílico, y se secó sobre sulfato de sodio. Luego de retirar el solvente bajo presión

reducida, los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (350 mg).

La 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona así obtenida (250 mg, 1,23 mmol) y 3-cianofenilhidrazina (0,2 g, 1,2 eq.) se disolvieron en ácido trifluoroacético (1 ml), y se agitó a 120°C por 1 hr bajo irradiación con microondas. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en THF (3 ml) con 10% de agua y se agregó a temperatura ambiente con DDQ (227 mg, 3 eq.). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La solución de la reacción se agregó con mezcla solución de THF/éter dietílico (1□1), se lavó con solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 7-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (sólido marrón, 54 mg).

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

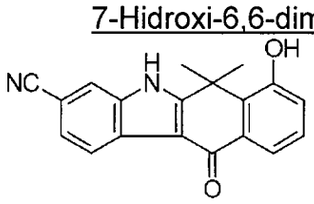
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis I)

[0871]

[Ejemplo 718]

Compuesto W3

7-Hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto W2.

LCMS: m/z 316 $[M+H]^+$

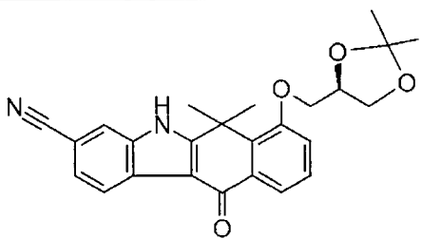
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis I)

[0872]

[Ejemplo 719]

Compuesto W4-1

7-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 7-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto W3, 15 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (40 mg, 3 eq.) se agregó THF (1 ml), luego se agregó por goteo ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (20 mg, 3 eq.) y solución 2,19 N en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (68 μL, 3 eq.), y la mezcla se agitó a 50°C por 2 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante TLC preparativa (acetato de etilo/diclorometano), y el sólido resultante se lavó con diclorometano para obtener el compuesto buscado (polvo marrón, 5 mg).

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

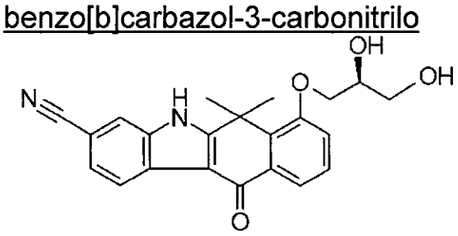
Tiempo de retención de HPLC: 1,04 min (condición de análisis I)

[0873]

[Ejemplo 720]

Compuesto W4-2

7-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el Compuesto S7-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto W4-1.

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

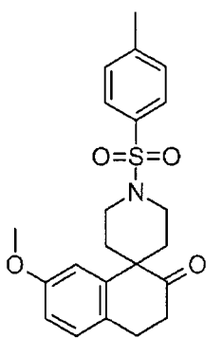
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis I)

[0874]

[Ejemplo 721]

Compuesto X1

1,1-Espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A1, 100 mg, 0,568 mmol) en tolueno (4 ml), se agregó NaH (60% en aceite, 68 mg, 3 eq.), y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La mezcla solución se agregó con bis-(2-yodo-etil)-p-toluensulfonamida (172 mg, 0,568 mmol), y se agitó a 70°C por 2 hr bajo una corriente de nitrógeno. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano□acetato de etilo / 3□1) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa incolora, 62 mg, 33%).

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

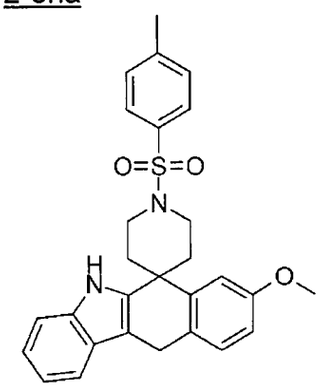
Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis B)

[0875]

[Ejemplo 722]

Compuesto X2

1,1-Espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 1,1-espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto X1, 400 mg, 1,0 mmol) y fenilhidrazina (217 mg, 1,5 eq.) en ácido acético (6 ml), y la mezcla se agitó a 120°C por 4 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano□acetato de etilo / 4□1) para obtener el compuesto del título (sólido marrón, 185 mg, 43%).

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

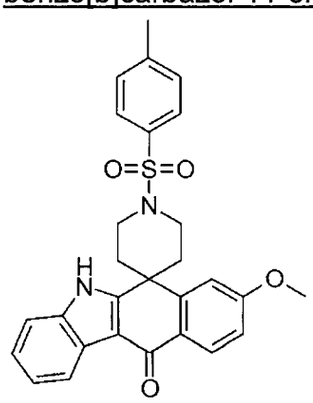
Tiempo de retención de HPLC: 7. 23 min (condición de análisis B)

[0876]

[Ejemplo 723]

Compuesto X3

6,6-Espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 6,6-espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto X2, 400 mg, 0,848 mmol) y DDQ (770 mg, 4 eq.) en THF (10 ml) y agua (2 ml), y luego la mezcla se agitó a 50°C por 5 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó a solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano□acetato de etilo / 3□1) para dar un sólido, el cual luego se lavó con éter etílico para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 86 mg, 21%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 11. 9 (1 H, s), 8. 22 (2 H, m), 7. 75 (2 H, d), 7. 60(4 H, m) 7. 30(2 H, m), 7. 11(1 H, d), 3. 81(2 H, m), 3. 68(3 H, s), 3. 62(2 H, m), 2. 49(3 H, s), 2. 21(2H, m), 2. 10(2 H, m),

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

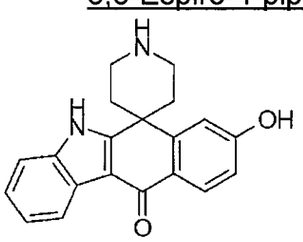
Tiempo de retención de HPLC: 6,05 min (condición de análisis B)

[0877]

[Ejemplo 724]

Compuesto X4

6,6-Espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Una mezcla de 6,6-espiro-4-piperidin-N-paratoluensulfonil-8-metoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto X3, 35 mg, 0,072 mmol) y sal clorhidrato de piridina (800 mg) se agitó en un tubo sellado a 160°C por 10 hr. Luego de enfriar, la solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice

(diclorometano□metanol / 4□1) para obtener el compuesto del título (sólido amarillo, 30 mg, 98%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8, 20 (1 H, m), 8, 10(1 H, m), 7, 53(1 H, m), 7, 25(3 H, m), 6, 80(1 H, m), 3, 60(2 H, m), 3, 45(2 H, m), 2,52(2 H, m), 2, 05(2 H, m),

LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

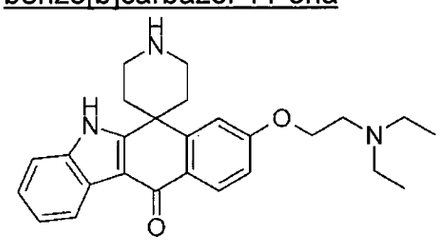
Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis B)

[0878]

[Ejemplo 725]

Compuesto X5

8-(2-Dietilaminoetoxi)-6,6-espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvió 6,6-espiro-4-piperidin-8-hidroxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto X4, 30 mg, 0,094 mmol), dietilaminoetanol (22 mg, 2 eq.), trifenilfosfina (50 mg, 2 eq.) y DIAD (39 mg, 2 eq.) en THF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 hr. La solución de la reacción se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano□metanol / 4□1) para obtener el compuesto del título (sustancia oleosa amarilla, 6,8 mg, 17%).

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

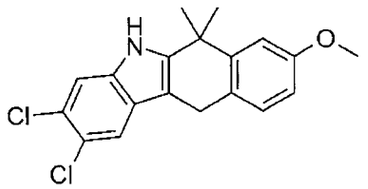
Tiempo de retención de HPLC: 2,75 min (condición de análisis B)

[0879]

[Ejemplo 726]

Compuesto Y2

2,3-Dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol



Bajo una atmósfera de nitrógeno, la suspensión en ácido acético (1 ml) de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 92,3 mg, 0,452 mmol) y sal clorhidrato de (3,4-diclorofenil)hidrazina (Compuesto Y1, 96,5 mg, 0,452 mmol) se agitó a temperatura ambiente de 90°C por 3,5 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se agregó con éter dietílico y agua, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna {Merck Kieselgel60, solución para elución: hexano/acetato de etilo (4□1)} para obtener el compuesto del título (sólido amarillo pálido, 62,1 mg, 40%).

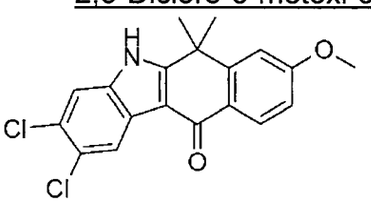
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7, 92-7, 84 (1 H, b), 7, 62 (1 H, s), 7, 46 (1 H, s), 7, 05 (1 H, d, 2, 6), 6, 84 (1 H, dd, 8, 6 Hz, 2, 6 Hz), 4, 01 (2 H, s), 3, 86 (3 H, s), 1, 67 (6 H, s)

[0880]

[Ejemplo 727]

Compuesto Y3

2,3-Dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en 1,4-dioxano (1,7 ml)-agua (0,1 ml) de 2,3-dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol (Compuesto Y2, 61,0 mg, 0,176 mmol), se agregó DDQ (120 mg,0,529 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 hr y 15 min. La mezcla de la reacción se purificó mediante cromatografía flash de columna {Merck Kieselgel60,

solución para elución: hexano/acetato de etilo (2□1)} para obtener el compuesto del título (sólido anaranjado pálido, 16,7 mg, 26%).

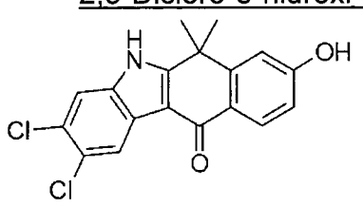
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8, 55 (1 H, s), 8, 42-8, 36 (1 H, b), 8, 39 (1 H, d, 8, 6 Hz), 7, 54 (1 H, s), 7, 08 (1 H, d, 2, 3 Hz), 7, 03 (1 H, dd, 8, 6 Hz, 2, 3 Hz), 3, 93 (3 H, s), 1, 76 (6 H, s)

[0881]

[Ejemplo 728]

Compuesto Y4

2,3-Dicloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Una mezcla de 2,3-dicloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y3, 16,5 mg, 0,0457 mmol) y cloruro de piridinio (0,2 g) se agitó a temperatura ambiente de 160°C por 7 hr. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional (sólido marrón, 14,8 mg, 94%).

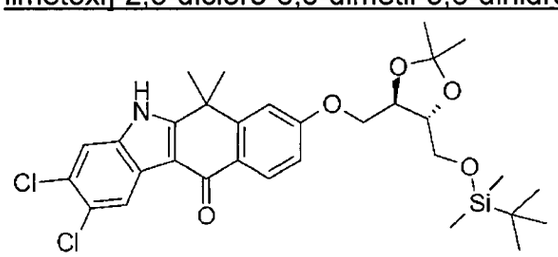
RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8. 34 (1 H, s), 8. 14 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 61 (1 H, s), 7. 10 (1 H, d, 2. 3 Hz), 6. 89 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2. 3 Hz), 1. 75 (1 H, s)

[0882]

[Ejemplo 729]

Compuesto Y5-1

8-[(1R,5R)-5-(Tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,3 ml) de 2,3-dicloro-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y4, 12,9 mg, 0,0373 mmol), (4S,5R)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ol (15,5 mg, 0,0559 mmol) y trifenilfosfina (14,7 mg, 0,0559 mmol), se agregó solución en tolueno (25,4 μL, 0,0559 mmol) de DEAD por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente de 40°C por 4 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el producto resultante crudo se purificó mediante TLC preparativa (Merck 60 F_{254}, 0,5 mm) {solución para elución: hexano/acetato de etilo (3□1)} para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 15,1 mg, 67%).

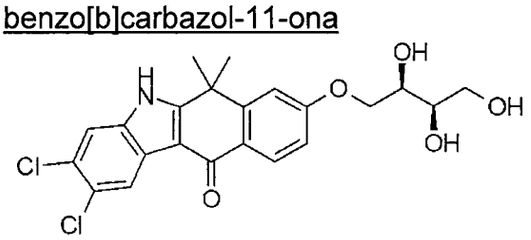
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8, 55 (1 H, s), 8, 44-8, 37 (1 H, b), 8, 37 (1 H, d, 8, 6 Hz), 7, 54 (1 H, s), 7, 15 (1 H, d, 2, 6 Hz), 7, 03 (1 H, dd, 8, 6 Hz, 2, 6 Hz), 4, 41-4, 26 (2 H, m), 4, 25-4, 15 (1 H, m), 4, 06-3, 86 (2 H, m), 3, 83-3, 73 (1 H, m), 1, 76 (3 H, s), 1, 75 (3 H, s), 1, 48 (3 H, s), 1, 47 (3 H, s), 0, 90 (9 H, s), 0, 092 (6 H, s)

[0883]

[Ejemplo 730]

Compuesto Y5-2

2,3-Dicloro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución en THF (0,2 ml)-MeOH (0,1 ml) de 8-[(1R,5R)-5-(tert-butildimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Compuesto Y5-1, 14,6 mg, 0,0242 mmol), se agregó solución acuosa 0,5 M de ácido sulfúrico (96,6 μL, 0,0483 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente de 55°C por 3 hr, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se agregó éter dietílico y carbonato ácido de sodio (10 mg) en orden. La

mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se lavó con diclorometano, y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 8,3 mg, 76%).

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ□ 8, 35 (1 H, s), 8, 24 (1 H, d, 8, 9 Hz), 7, 62 (1 H, s), 7, 31 (1 H, d, 2, 3 Hz), 7, 10 (1 H, dd, 8, 9 Hz, 2, 3 Hz), 4, 31-4, 23 (1 H, m), 4, 12-4, 12 (1 H, m), 4, 11-4, 02 (1 H, m), 3, 84-3,74 (1 H, m), 3, 73-3, 61 (1 H, m), 1, 78 (6 H, s)

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

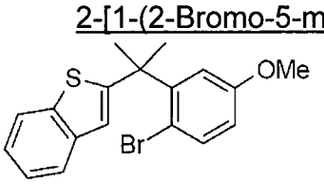
Tiempo de retención de HPLC: 4,92 min (condición de análisis H)

[0884]

[Ejemplo 731]

Compuesto Z3

2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-1-metiletil]-benzo[b]tiofeno



Se disolvió ácido 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-2-metil-propinoico (1,5 g, 5,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml), se agregó cloruro de oxalilo (1,5 ml) y dimetilformamida (2 microlitro) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Luego de eliminar el solvente, los residuos se disolvieron en tolueno, se agregó a temperatura ambiente con bromhidrato de 2-[(trifenil-5-fosfanil)-metil]-bencenotiol (2,56 g, 5,5 mmol) y trietilamina (2,27 ml), y luego la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento por 30 min. Luego, la mezcla se enfrió a 0°C, se agregó hexametildisilazida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,5 ml), y se sometió a reflujo bajo calentamiento por 24 hr. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (0,55 g, 28%).

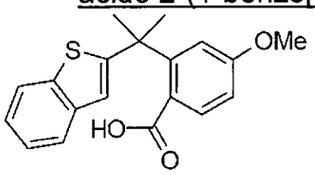
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 6. 61 (1 H, s), 3. 37 (3 H, s), 1. 83 (6 H, s)

[0885]

[Ejemplo 732]

Compuesto Z4

ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-etil)-4-metoxi-benzoico



Se disolvió 2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-1-metiletil]-benzo[b]tiofeno (Compuesto Z3, 40 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se enfrió a -78°C, se agregó n-butillitio (1,57 M, solución en hexano, 0,07 ml), y la mezcla se agitó por 10 min. A la mezcla de la reacción se agregó hielo seco y luego se mantuvo por 1 hr. Luego, a la mezcla se agregó ácido clorhídrico 0,5 N, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (22 mg, 55%).

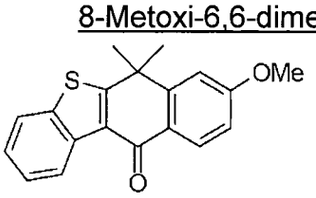
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7. 46 (1 H, d), 7. 44 (1 H, d), 6. 92 (s, 1 H), 6. 70 (d, 1 H), 3. 84 (s, 3 H), 1. 89 (6 H, s)

[0886]

[Ejemplo 733]

Compuesto Z5

8-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



A ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metiletil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto Z4, 68 mg, 0,22 mmol), se agregó ácido polifosfórico (3,5 g), y la mezcla se agitó por 1 hr a 100°C bajo calentamiento. La mezcla se agregó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida

se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (41 mg, 63%).

LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

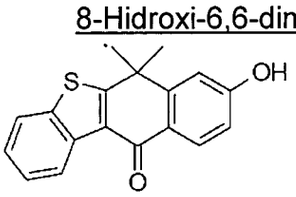
Tiempo de retención de HPLC: 2,89 min (condición de análisis C)

[0887]

[Ejemplo 734]

Compuesto Z6

8-Hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



Bajo las mismas condiciones que el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Z5.

LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

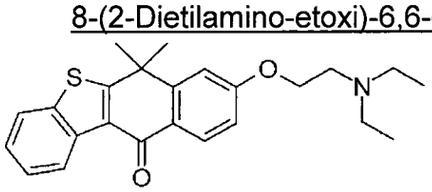
Tiempo de retención de HPLC: 2,91 min (condición de análisis F)

[0888]

[Ejemplo 735]

Compuesto Z7

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



De acuerdo con el mismo método que se usó para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Z6.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

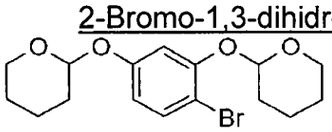
Tiempo de retención de HPLC: 5,06 min (condición de análisis F)

[0889]

[Ejemplo 736]

Compuesto Z9

2-Bromo-1,3-dihidroxitetrahidropiranbenceno



A 4-bromo-bencen-1,3-diol (Compuesto Z8, 20 g, 105,8 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (38,6 ml), se agregó paratoluenosulfonato de piridinio (266 mg), y la mezcla se agitó a 50°C por 1 hr. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (31,82 mg, 84%).

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

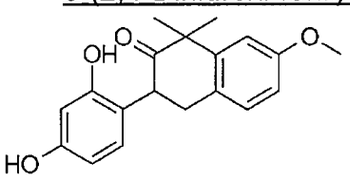
Tiempo de retención de HPLC: 3,15 min (condición de análisis C)

[0890]

[Ejemplo 737]

Compuesto Z10

3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 10 g), 2-bromo-1,3-dihidroxitetrahidropiranbenceno (Compuesto Z9, 20,98 g), t-butóxido de sodio (5,88 g), acetato de paladio (550 mg) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (710 mg), se agregó tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 6 hr. Luego de enfriar, la mezcla de la reacción se agregó con metanol (38 ml) y ácido trifluoroacético (14,54 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A los residuos resultantes, se agregó cloruro de metileno y fosfato ácido de dipotasio saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (5,53 g, 36%).

LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

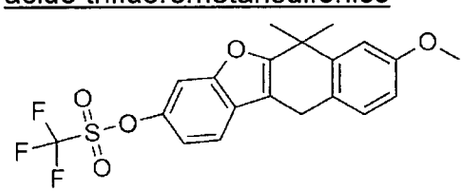
Tiempo de retención de HPLC: 2,39 min (condición de análisis F)

[0891]

[Ejemplo 738]

Compuesto Z11

éster 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Se disolvió 3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto Z10, 5,53 g) en cloruro de metileno (40 ml), y se agregó con anhídrido trifluorometansulfónico (2,98 ml) a temperatura ambiente. Luego de enfriar a 5°C, se agregó diisopropiletilamina (9,25 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (4,47 ml). A la mezcla de la reacción, se agregó cloruro de metileno y fosfato ácido de dipotasio saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4,82 g, 64%).

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

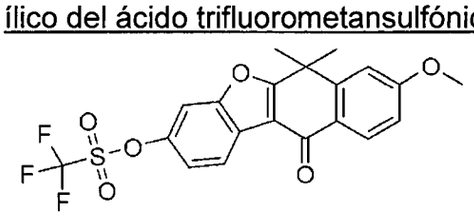
Tiempo de retención de HPLC: 8,95 min (condición de análisis H)

[0892]

[Ejemplo 739]

Compuesto Z12

éster 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Se disolvió éster 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluorometansulfónico (Compuesto Z11, 4,82 g) en acetonitrilo (48 ml) y agua (24 ml), se agregó clorito de sodio (2,55 g) y N-hidroxiftalimida (369 mg), y luego la mezcla se agitó a 40°C por 1 hr. La mezcla de la reacción se

agregó con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,80 g, 56%).

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

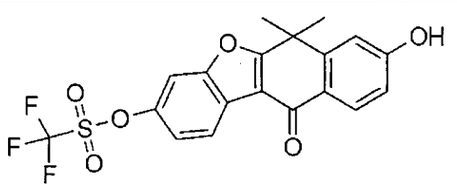
Tiempo de retención de HPLC: 8,02 min (condición de análisis H)

[0893]

[Ejemplo 740]

Compuesto Z13

éster 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluorometansulfónico



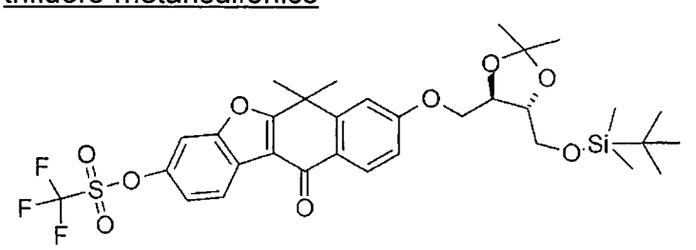
Bajo las mismas condiciones que el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto Z12.

[0894]

[Ejemplo 741]

Compuesto Z14

Éster 8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6 dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico



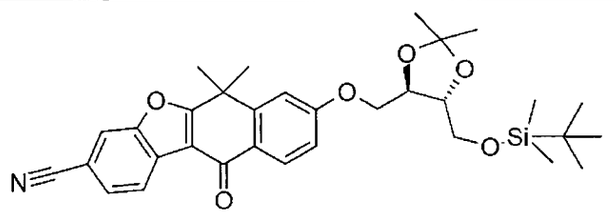
Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se obtuvo el compuesto del título como un producto crudo a partir del Compuesto Z13 y [5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Compuesto T22-0).

[0895]

[Ejemplo 742]

Compuesto Z15

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-carbonitrilo



Se disolvió éster 8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-6,6 dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (Compuesto Z14, 24 mg) en DMF (0,5 ml), se agregó cianuro de cinc (II) (8,2 mg) y paladio tetrakistrifenilfosfina (2,0 mg), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 200°C por 20 min con irradiación de microondas. A la mezcla de la reacción, se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (15 mg).

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

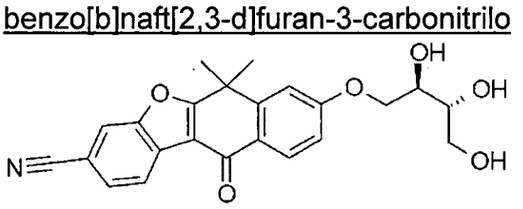
Tiempo de retención de HPLC: 4,14 min (condición de análisis F)

[0896]

[Ejemplo 743]

Compuesto Z16

6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el Compuesto S7-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto Z15.

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

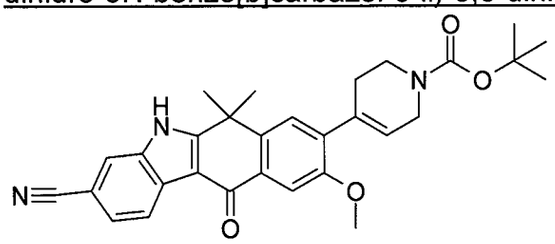
Tiempo de retención de HPLC: 4,51 min (condición de análisis H)

[0897]

[Ejemplo 744]

Compuesto K7-5

éster tert-butílico del ácido 4-(3-Ciano-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B2-22-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K6 y éster tert-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

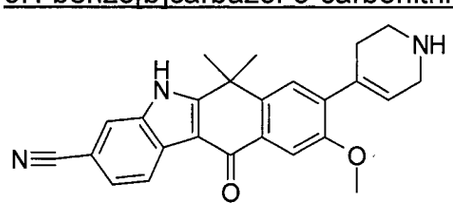
Tiempo de retención de HPLC: 4,24 min (condición de análisis W)

[0898]

[Ejemplo 745]

Compuesto K7-6

9-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A8-1, se preparó el compuesto del título a partir de K7-5.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

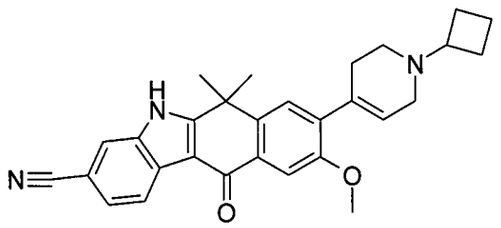
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis W)

[0899]

[Ejemplo 746]

Compuesto K8-1

8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K7-6 y ciclobutanona.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

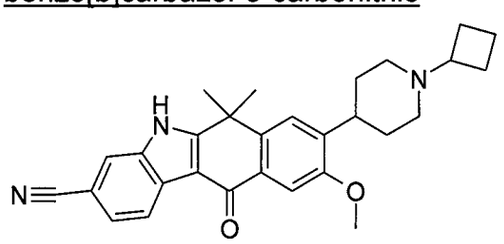
Tiempo de retención de HPLC: 2,72 min (condición de análisis W)

[0900]

[Ejemplo 747]

Compuesto K8-2

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto B3-13-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K8-1.

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

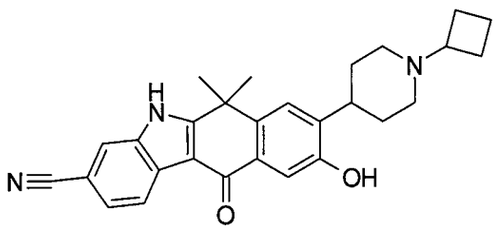
Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

[0901]

[Ejemplo 748]

Compuesto K9-5

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K8-2.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

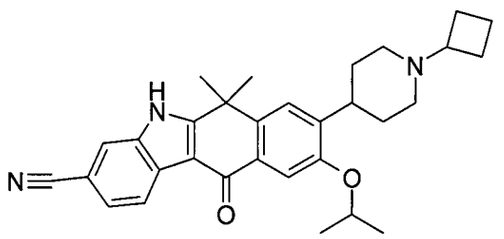
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis W)

[0902]

[Ejemplo 749]

Compuesto K10-8

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que en el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto K9-5 y yoduro de isopropilo.

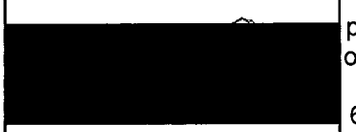
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

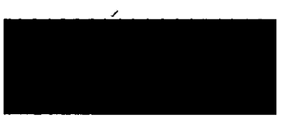
Tiempo de retención de HPLC: 1,74 min (condición de análisis S)

Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 2-3 se sintetizaron a partir de los intermediarios del Compuesto K o el Compuesto L mediante alquilación del grupo hidroxilo de acuerdo con la reacción de Mitsunobu que se utiliza para preparar el Compuesto A7-1 o el método utilizado para la síntesis del Compuesto A7-17 (que se describe en la Tabla).

[Tabla 2]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método

750	K10-9		6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,85	555	A7-1
751	K10-10		9-(2-Metoxi-etoxi)-5-(2-metoxi-etil)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,50	587	A7-17
752	K10-11		9-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,37	529	A7-17
753	K10-12		9-Etoxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,95	499	A7-17
754	K10-13		6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,40	541	A7-1
755	K10-14		9-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,13	570	A7-17
756	K10-15		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,45	499	A7-17
757	K10-16		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-5,6,6-trimetil-11-oxo-9-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-	S	1,98	525	A7-1

			benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo				
758	K10-17		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(1-etil-propoxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,43	525	A7-1
759	K10-18		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,92	511	A7-1
760	K10-19		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,97	525	A7-1
761	K10-20		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(1-etil-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-5,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,82	511	A7-1
762	L10-3		9-Isopropoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-metoxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,68	477	A7-17
763	L10-4		9-Isopropoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,68	419	A7-17

[Tabla 3]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
764	L10-5		8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	512	A7-1

765	L10-6		9-Isopropoxi-8-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,62	500	A7-1
766	L10-7		8-(1-Ciclobutil-piperidin-3-iloxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	498	A7-1
767	L10-8		9-Isopropoxi-8-(1-isopropil-piperidin-3-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,59	486	A7-1
768	L10-9		8-(2-Dietilamino-etoxi)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,07	460	A7-17
769	L10-10		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,07	438	A7-17
770	L10-11		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-viniloxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,77	387	A7-17
771	L10-12		9-Isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	8	2,45	431	A7-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 4 se sintetizaron a partir de los intermediarios del Compuesto B de acuerdo con el método que se describe en la Tabla.

[Tabla 4]

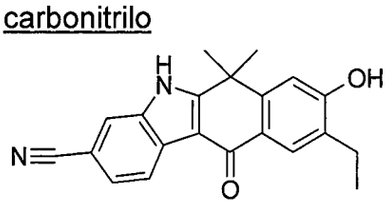
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método

772	B3-39		8-((3R,5S)-4-Ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,90	453	B3-32
773	B3-40		8-((3R,5S)-4-Etil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	182	427	B3-32
774	B2-30		6,6-Dimetil-8-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,58	468	82-1
775	B3-41		8-(4-Ciclobutancarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,35	453	A9-10
776	B3-42		8-(4-Ciclopropancarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,22	439	A9-10

[Ejemplo 777]

Compuesto E6-4

9-Etil-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto E3-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E5-1.

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,42 min (condición de análisis W)

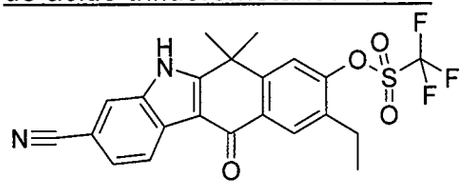
[0903]

[Ejemplo 778]

Compuesto E7

554
515

3-ciano-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iléster de ácido trifluorometansulfónico



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto B1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E6-4.

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

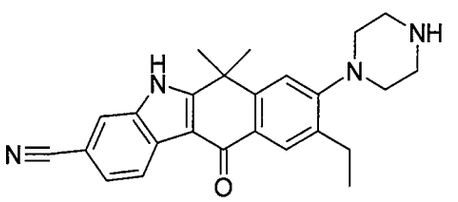
Tiempo de retención de HPLC: 4,39 min (condición de análisis W)

[0904]

[Ejemplo 779]

Compuesto E8-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E7 y piperazina de la misma manera que el método para sintetizar el Compuesto B2-1.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

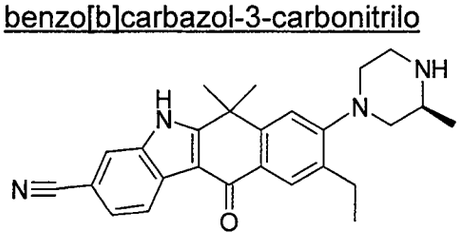
Tiempo de retención de HPLC: 1,88 min (condición de análisis U)

[0905]

[Ejemplo 780]

Compuesto E8-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E7 y 2-(S)-metilpiperazina.

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

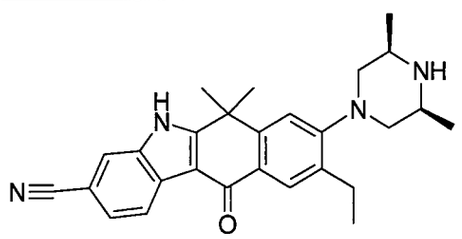
Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis W)

[0906]

[Ejemplo 781]

Compuesto E8-3

8-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto B2-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E7 y cis-2,6-dimetilpiperazina.

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,00 min (condición de análisis U)

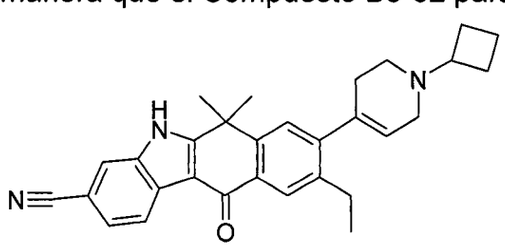
[0907]

[Ejemplo 782]

Compuesto E8-4

8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

El Compuesto 7 se convirtió de la misma manera que el Compuesto B2-22-1 y el Compuesto 2, y luego se sometió a aminación reductiva de la misma manera que el Compuesto B3-32 para obtener el compuesto del título.



LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

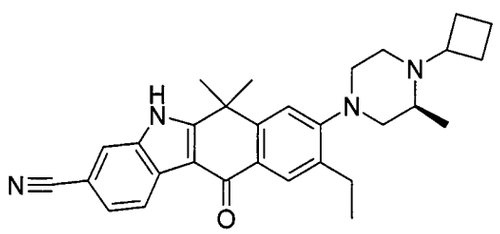
Tiempo de retención de HPLC: 2,12 min (condición de análisis U)

[0908]

[Ejemplo 783]

Compuesto E9-1

8-((S)-4-Ciclobutil-3-metil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



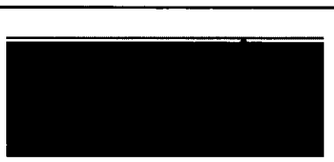
Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto B3-32, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto E8-2 y ciclobutanona.

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis W)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 5 se prepararon mediante acilación a partir del Compuesto E8-1 de la misma manera que el método para sintetizar el Compuesto A9-10.

[Tabla 5]

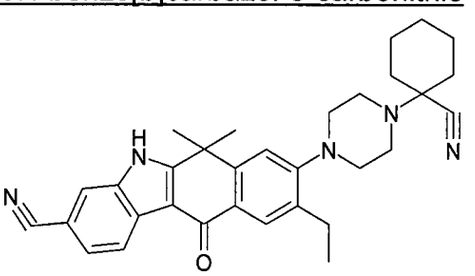
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
784	E9-2		8-(4-Ciclopropancarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,58	467
785	E9-3		8-(4-Ciclobutancarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,74	481
786	E9-4		8-[4-(2-Dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,98	484

787	E9-5	[redacted]	8-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,67	469
788	E9-6	[redacted]	8-(4-Acetil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,35	441
789	E9-7	[redacted]	8-(4-Ciclopentancarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,87	495
790	E9 8	[redacted]	8-(4-Ciclohexancarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	2,97	509

[Ejemplo 791]

Compuesto E9-9

8-[4-(1-Ciano-ciclohexil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se suspendieron 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (45 mg) y ciclohexanona (25 mg) en cloroformo (2 ml), se agregó cianuro de trimetilsililo (30 mg) y yoduro de zinc (5 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera al 10% y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (= 99/1)) para obtener el compuesto del título (12 mg, rendimiento 30%).

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,00 min (condición de análisis U)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 6 se sintetizaron a partir del Compuesto E8-1 o el Compuesto PR10-1 de la misma manera que el método para el Compuesto E9-9.

[Tabla 6]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
792	E9-10		8-[4-(1-Ciano-ciclobutil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,88	478
793	PR11-20		8-(4-Ciano-4-hidroxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,05	439
794	PR11-21		8-(4-Ciano-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,35	508

Con respecto a los compuestos descritos en la siguiente Tabla 7, el Compuesto F2 se sometió a aminación de la misma manera que el Compuesto B2-1. Luego, la preparación se llevó a cabo mediante aminación reductiva de la misma manera que el método para el Compuesto B3-32.

[Tabla 7]

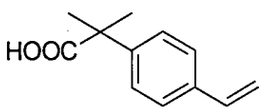
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
795	F3-12		9-Bromo-8-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,05	477,479	B2-1
796	F4-11		9-Bromo-8-((3R,5S)-4-ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-	U	228	531,533	B3-32

			3-carbonitrilo				

[Ejemplo 797]

Compuesto PR1

Ácido 2-(4-Vinilfenil)-2-metilpropanoico



Se disolvieron ácido 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropanoico (30 g), PPh_3 (5,0 g), viniltrifluoroborato de potasio (24,8 g), carbonato de potasio (51,2 g), y acetato de paladio (1,43 g) en 1-propanol (198 ml) y agua destilada (99 ml). Después de eliminarse el aire, la mezcla se agitó bajo reflujo durante 6 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. Los insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavó con 1-propanol (210 ml). El material filtrado luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos concentrados se particionaron entre CPME (300 ml) y agua destilada (150 ml, conteniendo 4,17 ml de etilendiamina). La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se ajustó a pH 5 usando ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de isopropilo (240 ml) y heptano (240 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se agregó etanol (300 ml) a la mezcla para suspender y lavar el resultante. El sólido se retiró mediante filtrado con Celite, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (21,7 g, 93%).

RMN ^1H (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 7. 49-7. 34(4 H, m), 6. 69(1 H, dd, J = 17. 6, 11. 0 Hz), 5. 72(1 H, d, J = 17. 6 Hz), 5. 23(1 H, d, 11. 0 Hz), 1. 59(s, 6 H)

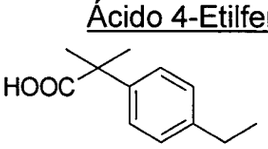
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis S)

[0909]

[Ejemplo 798]

Compuesto PR2

Ácido 4-Etilfenil)-2-metilpropanoico



Se disolvió ácido 2-(4-Vinilfenil)-2-metilpropanoico (58 g) en etanol, y luego se agitó durante 3 hs bajo presión atmosférica de hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbón (5,8 g). El catalizador se retiró mediante filtración, y el material filtrado se concentró para obtener un producto crudo, el cual luego se suspendió y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (56,5 g, 94,8%).

RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ ppm 12. 28(1 H, s), 7. 27-7. 22(2 H, m), 7. 18-7. 14(2 H, m), 2. 56(2 H, q, J = 7. 6 Hz), 1. 45(6 H, s), 1. 16(3 H, t, J = 7. 6 Hz)

LCMS: m/z 193 $[M+H]^+$

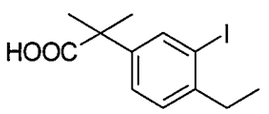
Tiempo de retención de HPLC: 2,18 min (condición de análisis S)

[0910]

[Ejemplo 799]

Compuesto PR3

Ácido 2-(4-Etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico



Se disolvió ácido 2-(4-Etilfenil)-2-metilpropanoico (58,1 g, 302,2 mmol) en ácido acético (175 ml), se agregó N-yodosuccinimida (71,4 g, 317,3 mmol, 1,05 eq.) y ácido sulfúrico conc. (75 ml) a 0°C. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. Luego de enfriar la solución de reacción a 0°C, se agregó solución acuosa al 10% de sulfito ácido de sodio (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se agregó H_2O (450 ml) a la mezcla y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título como un producto crudo. Se agregaron etanol (150 ml) y solución acuosa al 10% de sulfito ácido de sodio (50 ml) al producto crudo, y la mezcla se disolvió con calentamiento a 50°C. Luego de confirmar la disolución, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se agregó H_2O (300 ml), y luego se agitó a 0°C durante 1 hr. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (95,8 g, 99%).

RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ ppm 12. 46(1 H, s), 7. 70(1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 32(1 H, dd, J = 8. 1, 1. 8 Hz), 7. 26(1 H, d, J = 8. 1 Hz), 2. 64(2 H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 43(6 H, s), 1. 12(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

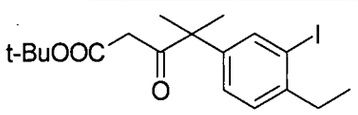
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis S)

[0911]

[Ejemplo 800]

Compuesto PR4

4-(4-etil-3-yodofenil)-4-metil-3-oxopentanoato de tert-butilo



Se disolvió ácido mono-tert-butilmalónico (72,5 g) en DME (360 ml), se agregó TEA (189 ml) y cloruro de magnesio (29,63 g) y la mezcla se agitó durante 2 hs. En un recipiente separado, se agregó CDI (52,75 g) a la solución en DME (360 ml) de ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico (90 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr para preparar una solución. Esta solución luego se agregó por goteo a la mezcla mencionada precedentemente, y la solución resultante se lavó con DME (90 ml) y se agitó a 70°C durante 3 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (225 ml) y heptano (225 ml), y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 N (684 ml), ácido clorhídrico 0,17 N (540 ml), solución acuosa al 15% de cloruro de amonio (540 ml), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (540 ml) y salmuera al 15% (540 ml) en ese orden. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

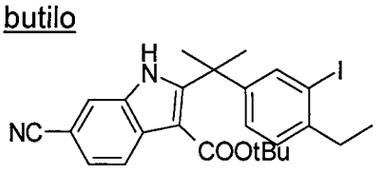
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 7. 64(1 H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 30(1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 24(1 H, d, J = 8. 0, 2. 0 Hz), 3. 32(2 H, s), 2. 65(2 H, q, J = 7. 4 Hz), 1. 40(6 H, s), 1. 34(9 H, s), 1. 13(3 H, t, J = 7. 4 Hz)

[0912]

[Ejemplo 801]

Compuesto PR5-1

6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3 carboxilato de tert-butilo



Se disolvió ácido tert-butil-4-(4-Etil-3-yodofenil)-4-metil-3-oxopentanoico (117,76 g) en DMF (471 ml) y se agregó carbonato de cesio (276,5 g). Se agregó por goteo a la mezcla en DMF (176,6 ml) de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (63,9 g) (se lavó con DMF 58,8 ml), y la mezcla se agitó a 35°C durante 6 hs. A la mezcla se agregaron THF (588,8 ml), acetato de etilo (588,8 ml), ácido acético (72,87 ml) y agua destilada (588,8 ml) para la distribución, y la capa acuosa se retiró. A la capa orgánica se agregó THF (588,8 ml) y agua (588,8 ml), y se agregó bajo agitación hidrosulfito de sodio (80%, 147,76 g) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. Luego de eliminar la capa acuosa, la capa orgánica se lavó con salmuera al 15% (588,8 ml). A la capa orgánica se agregó ácido clorhídrico 1 N (94,2 ml), se agitó durante 1 hr, y luego se le agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (329,7 ml). La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Los residuos concentrados se disolvieron en etanol (824,3 ml) y se agregó por goteo agua destilada (247,3 ml). Los cristales precipitados resultantes se filtraron y se recogieron, se lavó con agua : etanol (= 1 : 2 solución mezcla, 588,8 ml), y luego se secó para obtener el compuesto del título (98,12 g, dos pasos 63,5%).

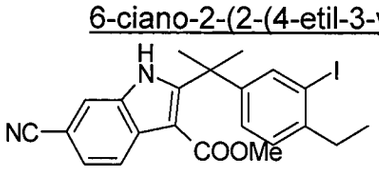
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 12. 04(1 H, br. s), 8. 01(1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 91(1 H, d, J = 0. 8 Hz), 7. 55(1 H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 49(1 H, dd, J = 1. 5, 8. 4 Hz), 7. 16(1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 07(1 H, dd, J = 2. 0, 8. 1 Hz), 2. 58(2 H, q, J = 7. 4 Hz), 1. 79(6 H, s), 1. 23(9 H, s), 1. 06(3 H, t, J = 7. 4 Hz)

LCMS: m/z 459, 5015 $[M+H]^+$

[Ejemplo 802]

Compuesto PR5-2

6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de metilo



Se preparó el compuesto del título a partir de malonato de monometilo y ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico de la misma manera que el método para el Compuesto PR4 y el Compuesto PR5-1.

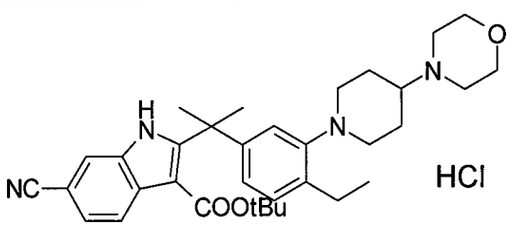
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-D_6) δ : 12. 20(s, 1 H), 8. 06-8. 03(m, 1 H), 7. 95-7. 94(m, 1 H), 7. 58-7. 57(m, 1 H), 7. 53-7. 49(m, 1 H), 7. 17-7. 14(m, 1 H), 7. 06-7. 02(m, 1 H), 3. 46(s, 3 H), 2. 65-2. 56(q, 2 H, J = 7. 5 Hz), 1. 78(s, 6 H), 1. 12-1. 07(t, 3 H, J = 7. 5 Hz)

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

[Ejemplo 803]

Compuesto PR6

Sal de ácido clorhídrico de 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de tert-butilo



Se disolvieron 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de tert-butilo (390,5 g), 4-morfolin-4-ilo piperidina (158 g), y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazoil-2-iliden (alil) paladio (II) (8,83 g) en una mezcla de NaHMDS (1,9 M, solución en THF 1,32 L) y DME (1,95L) bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hr. La mezcla de reacción luego se particionó entre acetato de isopropilo (1,95 L) y solución acuosa al 20% de cloruro de amonio (1,95 L). La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10% (1,56 L), y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en una mezcla de DME (3,9 L) y agua (78,1 ml), se agregó N-acetilsisteína (12,39 g), y se agitó a 45°C durante 1 hr. Luego, los materiales insolubles se filtraron y se lavó con DME (1,95 L). El material filtrado se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en acetona (5,5 L) y se agregó una solución en la cual se disolvió cloruro de piridinio (96,5 g) en acetona (195 ml) y etanol (78 ml). El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó con acetona (1,95 L) y se secó para obtener el compuesto del título (373 g, 83%).

RMN ^{1}H (400 MHz DMSO-D_6) δ : 12. 03(1 H, s), 10. 75-10. 88(1 H, m), 7. 99(1 H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 93(1 H, d, J = 1. 3 Hz), 7. 46(1 H, dd, J = 1. 3, 8. 1 Hz),

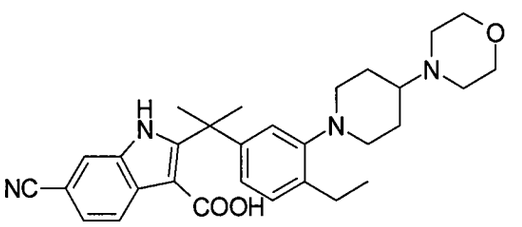
7. 10(1 H, d, J = 7. 9 Hz), 6. 88(1 H, dd, J = 1. 7, 7. 9 Hz), 6. 79(1 H, d, J = 1. 7 Hz), 3. 91-4. 01(2 H, m), 3. 76-3. 87(2 H, m), 3. 37-3. 46(2 H, m), 3. 22(1 H, m), 2. 94-3. 11(4 H, m), 2. 57(2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 45-2. 53(2 H, m), 2. 09-2. 16(2 H, m), 1. 80(6 H, s), 1. 71-1. 77(2 H, m), 1. 19(9 H, s), 1. 14(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

[Ejemplo 804]

Compuesto PR7

Ácido 6-Ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico



Se suspendió sal de ácido clorhídrico de 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de tert-butilo (1400 g) en TFE (7 L) bajo una corriente de nitrógeno, y se agregó por goteo TMSCl (554 ml) a 8°C. Luego de agitar durante 3 hs, a la solución de reacción se agregó acetona (5,6 L) y solución acuosa de NaOH (1 N, 4,39L), y se agregó a la solución acuosa al 10% de K_2HPO_4 (1,4 L) para la neutralización. El sólido precipitado se filtró y se recogió, se lavó dos veces con una mezcla de agua : acetona (= 1 : 1, 2,8 L), y se secó para obtener el compuesto del título (1061 g, 96,6%).

RMN ^1H (270 MHz DMSO-D_6) δ : 11. 95 (1 H, s), 11. 92(1 H, bs), 8. 04 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 89 (1 H, d, J = 1. 3 Hz), 7. 44 (1 H, J = dd, 1. 3, 8. 4 Hz), 7. 00 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 88 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 6. 71(1 H, dd, J = 2. 2, 7. 9 Hz), 3. 50-3. 55 (4 H, m), 2. 92-2. 96(2 H, m), 2. 54(2 H, q, 7. 5 Hz), 2. 39-2. 50 (6 H, m), 2. 15-2. 22 (1 H, m), 1. 74-1. 85 (8 H, m), 1. 43-1. 52 (2 H, m), 1. 13 (3 H, t, J = 7. 5 Hz)

LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

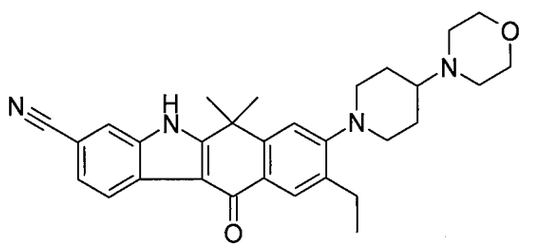
Tiempo de retención de HPLC: 1,53 min (condición de análisis U)

[0913]

[Ejemplo 805]

Compuesto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió ácido 6-Ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (500 g) en una mezcla de DMA (9,4 L), anhídrido acético (270 ml) y DIPEA (1170 ml) bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se agregó metanol (3,525 L) y luego agua destilada (5,875 L). El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó dos veces con la mezcla (metanol : agua = 3 : 5, 1,41 L), y luego se secó para obtener el compuesto del título (389,6 g, 85%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12. 70 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 04 (1 H, s), 8. 00 (1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 34 (1 H, s), 3. 64-3. 57 (4 H, m), 3. 27-3. 18(2 H, m), 2. 82-2. 66 (4 H, m), 2. 39-2. 28 (1 H, m), 1. 96-1. 87 (2 H, m), 1. 76 (6 H, s), 1. 69-1. 53 (2 H, m), 1. 29 (3 H, t, J = 7. 3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis U)

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto F6-20

Se disolvió 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (400 g) en una mezcla de solventes de metiletilcetona (4,8 L), ácido acético (1,44 L) y agua destilada (1,68 L) a temperatura ambiente. La solución resultante se agregó por goteo a la mezcla de etanol (12 L) y ácido clorhídrico 2 N (0,8 L). El sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 L), y se secó para obtener sal de ácido clorhídrico del Compuesto F6-20 (357 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12. 83 (1 H, s), 10. 78 (1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 06 (1 H, s), 8. 01(1 H, s), 7. 61 (1 H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 37 (1 H, s), 4. 02(2 H, m), 3. 85(2 H, m), 3. 51(2 H, m), 3. 34(1 H, m), 3. 32(2 H, m), 3.

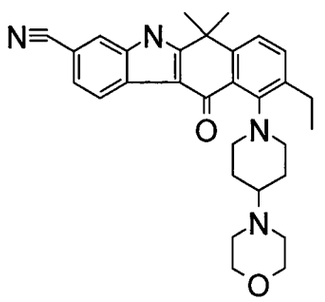
15(2 H, m), 2. 81(2 H, dd, J = 11. 98, 11. 7 Hz), 2. 72(2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 23(2 H, m), 1. 89(2 H, m), 1. 77(6 H, s), 1. 29(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

FABMS : m/z 483,4 $[M+H]^+$

[Ejemplo 806]

Compuesto F6-22

9-Etil-6,6-dimetil-10-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



A partir de una solución del material filtrado obtenido de la síntesis del Compuesto F6-20, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz DMSO-D_6) δ : 12. 56(1 H, s), 8. 32 (1 H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 96 (1 H, s), 7. 45-7. 59 (3 H, m), 3. 55-3. 62 (4 H, m), 3. 36-3. 50 (2 H, m), 2. 75-2. 86 (2 H, m), 2. 71 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 45-2. 56 (4 H, m), 2. 27-2. 38 (1 H, m), 1. 73-1. 84 (2 H, m), 1. 69 (6 H, s), 1. 43-1. 58 (2 H, m), 1. 21 (3 H, t, J = 7. 5 Hz).

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

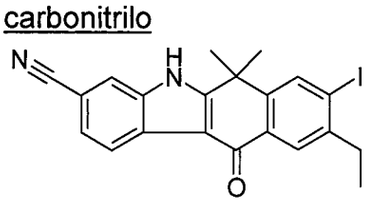
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis U)

[0914]

[Ejemplo 807]

Compuesto PR8

9-Etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-yodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de tert-butilo (11 g) en reactivo de Eaton (200 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se diluyó con

acetonitrilo (200 ml) y agua destilada (400 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua destilada, y luego se secó. El producto crudo se disolvió en DMA (45 ml), se diluyó con acetonitrilo (20 ml) y agua destilada (18 ml), y se precipitó nuevamente para obtener el compuesto del título (6,62 g, 70%).

RMN ^{1}H (400 MHz DMSO-D_6) δ : 12. 79(1 H, s), 8. 32-8. 29(2 H, m), 8. 06(1 H, s), 8. 01(1 H, s), 7. 62(1 H, dd, J = 1. 3, 7. 9 Hz), 2. 78(2 H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 75(6 H, s), 1. 20(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

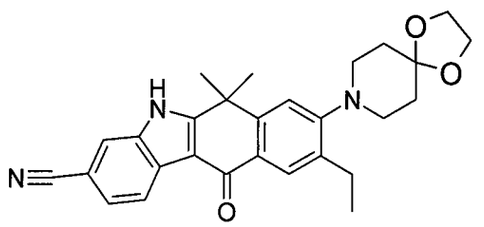
Tiempo de retención de HPLC: 3,17 min (condición de análisis U)

[0915]

[Ejemplo 808]

Compuesto PR9-1

8-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



La solución de dioxano (50 ml) de 9-etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (5,0 g), 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (2,08 ml), $Pd_2(dba)_3$ (520 mg), y S-Phos (963 mg) se burbujeó con nitrógeno gas, se agregó NaHMDS (1M, solución en THF 40 ml), y se agitó a 60°C durante 1 hr. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera al 10%, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo. Este producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

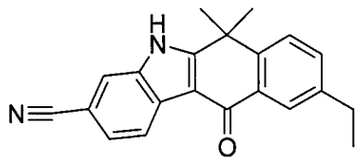
Tiempo de retención de HPLC: 2,78 min (condición de análisis U)

[0916]

[Ejemplo 809]

Compuesto PR9-2

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Como un subproducto del Compuesto PR9-1, el compuesto buscado se obtuvo de acuerdo con la técnica de separación en una columna de gel de sílice del Ejemplo 810.

LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

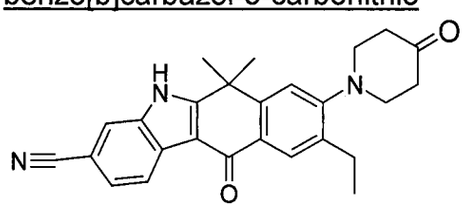
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis U)

[0917]

[Ejemplo 810]

Compuesto PR10-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 8-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, que se había preparado en el Ejemplo 809, en THF (10 ml), se agregó ácido clorhídrico 5 N (50 ml), y la mezcla se agitó durante 17 hs. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera al 10%, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento en dos pasos 64%).

RMN ^1H (400 MHz DMSO-D_6) δ : 12. 70(1 H, s), 8. 32(1 H, d, J = 8. 4), 8. 07(1 H, s), 7. 99(1 H, s), 7. 60(1 H, dd, J = 1. 3, 7. 9 Hz), 7. 42(1 H, s), 3. 28(4 H, t, J = 5. 7), 2. 80(q, 2 H, J = 7. 5 Hz), 2. 55(4 H, t, J = 5. 7), 1. 75(6 H, s), 1. 31(3 H, t, J = 7. 5 Hz)

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

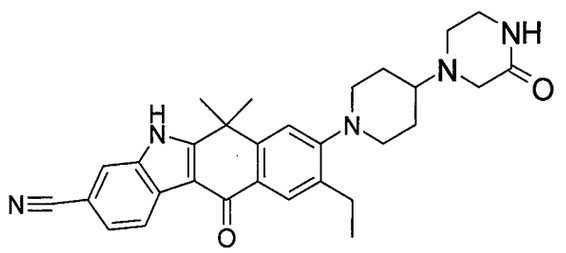
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis U)

[0918]

[Ejemplo 811]

Compuesto PR11-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvieron 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (30 mg) y 2-cetopiperazina (10 mg) en THF (2 ml), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (30 mg), y la mezcla se agitó a 30°C durante 6 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera al 10%, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (11,5 mg, rendimiento 32%).

LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

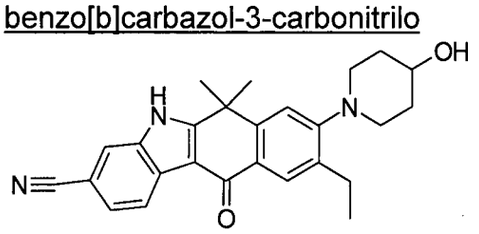
Tiempo de retención de HPLC: 1,90 min (condición de análisis U)

[0919]

[Ejemplo 812]

Compuesto PR11-2

9-Etil-8-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Como un subproducto del Compuesto PR11-1, se obtuvo el producto buscado.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,13 min (condición de análisis S)

Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 8-10 se sintetizaron introduciendo una amina correspondiente a 9-etil-6,6-dimetil-8-yodo-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto PR9-1. Si bien la literatura relevante no es completamente conocida, algunas aminas en las que un grupo alquilo terciario se une al átomo de nitrógeno se prepararon de acuerdo con el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 45 (14), 3143-3160, 2002. De manera alternativa, la preparación se llevó a cabo introduciendo una amina correspondiente a 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en base al método que se usa para la síntesis del Compuesto PR11-1 (por ejemplo, aminación reductiva).

[Tabla 8]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
813	PR9-3		8-(4-tert-Butil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,63	455
814	PR9-4		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,13	467
815	PR9-5		9-Etil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,08	441
816	PR9-6		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,97	413
817	PR9-7		9-Etil-8-(4-etil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,03	427
818	PR9-8		9-Etil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro)-5H-benzo[b]carbazol-3-	U	2,65	400

			carbonitrilo			
819	PR11-3		8-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,65	511
820	PR11-4		8-[1,4']Bipiperidinil-1-il-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,63	481
821	PR11-5		8-(4,4-Difluoro-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,70	517
822	PR11-6		8-(4-Azetidin-1-il-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,55	453
823	PR11-7		9-Etil-8-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,95	497
824	PR9 9		8-(4-Ciclopropil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,53	454
825	PR11-8		9-Etil-8-(4-fluoro-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,13	499
826	PR9-10		9-Etil-6,6-dimetil-8-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,48	455

[Tabla 9]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
827	PR9-11		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,57	453

828	PR9-12		9-Etil-6,6-dimetil-8-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,70	496
829	PR9-13		9-Etil-6,6-dimetil-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,73	496
830	PR11-9		8-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,12	467
831	PR11-10		9-Etil-8-[4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,90	457
832	PR11-11		9-Etil-8-[4-(3-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	S	1,90	471
833	PP9-14		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,00	497
834	PR9-15		9-Etil-8-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,25	481
835	PR9-16		9-Etil-8-(4-etil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,17	511
836	PR9-17		9-Etil-8-(4-isopropil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	2,12	525
837	PR9-18		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	228	495
838	PR9-19		9-Etil-8-[4-(1-isopropil-ciclobutil)-piperazin-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-	U	225	495

			benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo			
839	PR9-20		9-Etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	1,85	443
840	PR9-21		9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-piperidin-1-il-etilamino)-6,11-dihidro-5H-benzo [b]carbazo1e-3-carbonitrilo	Y	1,85	441

[Tabla 10]

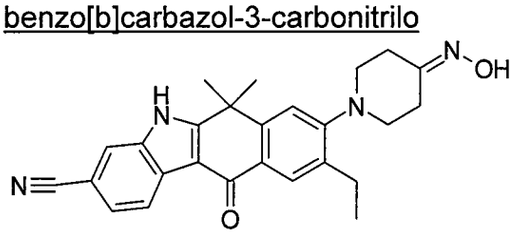
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
841	PR11-12		8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,92	413
842	PR11-13		9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-2,2,3,3,5,5,6,6-d8-morfolin-4-il-piperidin-1-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	U	1,98	491
843	PR9-22		9-Etil-8-[4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,23	472
844	PR9 - 23		8-[4-(2-Etoxi-etoxi)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,35	486
845	PR9-24		8-(4-Ciclopropilmetoxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	3,50	468
846	PR9-25		8-[4-(2-Ciclohexil-etoxi)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	4,00	524
847	PR11-14		8-(4-Ciclohexilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,33	495

848	PR11-15		8-(4-Ciclopentilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,15	481
849	PR11-16		8-[4-(Ciclopropilmetil-amino)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,15	467
850	PR11-17		8-(4-Ciclopropilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,08	453
851	PR11-18		8-(4-Ciclobutilamino-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,13	467
852	PR11-19		8-[4-(Ciclohexilmetil-amino)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	Y	2,42	509

[Ejemplo 853]

Compuesto PR11-22

9-Etil-8-(4-hidroxiimino-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvieron 9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (30 mg) y sal de ácido clorhídrico de hidroxilamina (10 mg) en etanol (5 ml) y se agitó a 60°C durante 6 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera al 10% y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (23,5 mg, rendimiento 74%).

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

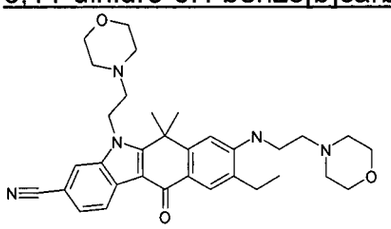
Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis Y)

[0920]

[Ejemplo 854]

Compuesto PR10-2

9-Etil-6,6-dimetil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-Etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (10 mg) en DMF (1 ml), se agregó K_2CO_3 (10 mg) y 1-(2-cloroetil)morfolina (8 mg), y luego se agitó a 90°C durante 17 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera al 10% y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (6,4 mg, rendimiento 58%).

LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

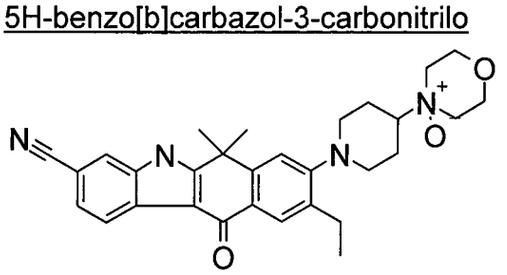
Tiempo de retención de HPLC: 1,78 min (condición de análisis Y)

[0921]

[Ejemplo 855]

Compuesto F7

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(4-oxi-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (400 mg) en trifluoroetanol (80 ml), se

agregó solución al 30% de peróxido de hidrógeno (0,8 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 hs. La mezcla de reacción se concentró a 30 ml y se diluyó con agua (20 ml). El material precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (375 mg, rendimiento 90%).

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

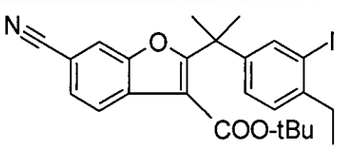
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis U)

[0922]

[Ejemplo 856]

Compuesto FR1

Tert-butiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(4-etil-3-yodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



Se disolvió tert-butiléster del ácido 4-(4-Etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (1,00 g, 2,40 mmol) en NMP (4 ml), se agregó carbonato de cesio (1,56 g, 4,80 mmol, 2,0 eq.), y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó a la mezcla una solución en NMP (2 ml) de 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo (542 mg, 2,88 mmol, 1,2 eq.), y la mezcla se agitó a 50°C durante 64 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica luego se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (amorfo blanco, 320 mg, 26%).

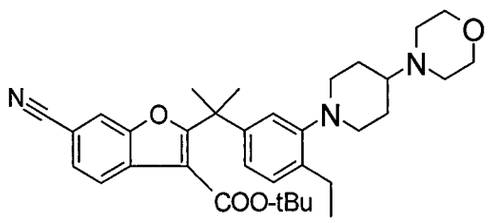
LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

[0923]

[Ejemplo 857]

Compuesto FR2

Tert-butiléster de del ácido 6-Ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico



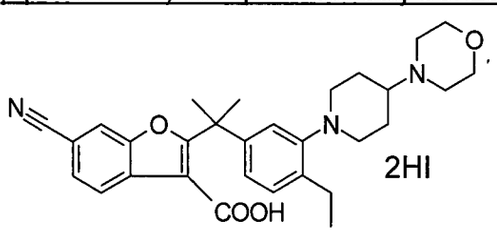
Se convirtió tert-butiléster de ácido 6-Ciano-2-[1-(4-etil-3-yodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico para obtener el compuesto del título de la misma manera que el método para el Compuesto PR6.

LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

[Ejemplo 858]

Compuesto FR3

Sal de ácido yodhídrico del ácido 6-Ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico



Para obtener el compuesto del título, se desprotegió tert-butiléster del ácido 6-Ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico usando yoduro de trimetilsililo de la misma manera que el método para el Compuesto PR7.

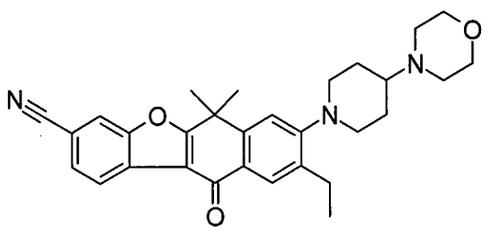
LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[0924]

[Ejemplo 859]

Compuesto FR4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-carbonitrilo



Se convirtió sal de ácido yodhídrico del ácido6-Ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico mediante el mismo método que en el Ejemplo 805 para obtener el compuesto buscado.

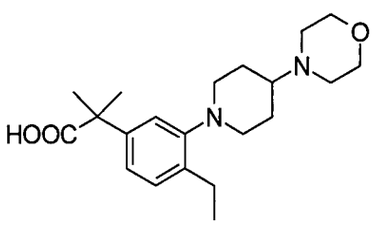
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[0925]

[Ejemplo 860]

Compuesto LB1

Ácido 2-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 2-(4-etil-3-yodofenil)-2-metilpropanoico llevando a cabo la aminación de la misma manera que el método para sintetizar el Compuesto PR6.

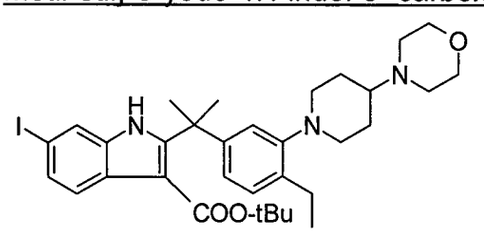
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

[0926]

[Ejemplo 861]

Compuesto LB2

Tert-butiléster del ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3- carboxílico



Se convirtió ácido 2-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico de la misma manera que el método para sintetizar el Compuesto PR5-1 para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

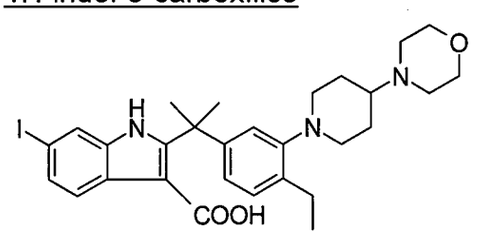
Tiempo de retención de HPLC: 2,76 min (condición de análisis U)

[0927]

[Ejemplo 862]

Compuesto LB3

Ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico



Se desprotegió tert-butiléster del ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico de la misma manera que el método para preparar el Compuesto PR7, para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 602 $[M+H]^+$

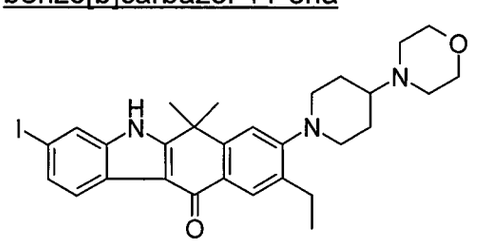
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

[0928]

[Ejemplo 863]

Compuesto LB4

9-Etil-3-yodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se convirtió ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-yodo-1H-indol-3-carboxílico de la misma manera que Ejemplo 805 para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,25 min (condición de análisis U)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 11 se convirtieron y prepararon a partir de 9-etil-3-yodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona de acuerdo con el método que se describe en la Tabla.

[Tabla 11]

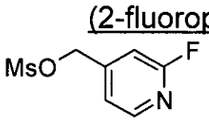
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
864	LB5-1		N-[9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-Oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-benzamida	Y	1,78	577	B2-10
865	LB5-2		9-Etil-3-etilsulfanil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	Y	2,28	518	B2-17
866	LB5-3		N-[9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-acetamida	Y	1,50	515	B2-10

[0929]

[Ejemplo 867]

Compuesto AZ1

(2-fluoropiridin-4-il)metiléster del ácido metansulfónico



Se disolvió (2-Fluoropiridin-4-ilo) metanol (1 g) en DCM (40 ml), se agregó TEA (3,3 ml) y cloruro de mesilo (0,67 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr.

La mezcla se concentró y luego se purificó mediante columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (1,18 g, 77%).

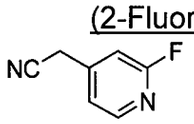
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 3. 21(3 H, s), 5. 38(2 H, s), 7. 22(1 H, s), 7. 39(1 H, d, J = 5. 0), 8. 29(1 H, d, J = 5. 0)

[0930]

[Ejemplo 868]

Compuesto AZ2

(2-Fluoropiridin-4-il)acetonitrilo



A la solución en DMF (28 ml) de (2-fluoropiridin-4-il)metiléster de ácido metansulfónico (1,16 g), se agregó cianuro de sodio (0,42 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hr. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con salmuera al 15% y agua destilada en ese orden. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (278 mg, 36%).

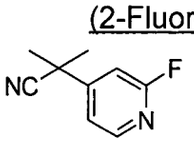
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 4. 22(2 H, s), 7. 18 (1 H, s), 7. 36(1 H, d, J = 5. 0), 8. 27(1 H, d, J = 5. 0)

[0931]

[Ejemplo 869]

Compuesto AZ3

(2-Fluoropiridin-4-il)2-metilpropionitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir de (2-fluoropiridin-4-ilo) acetonitrilo de la misma manera que el método para el Compuesto K2.

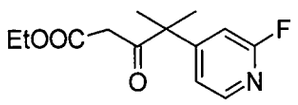
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 1. 72(6 H, s), 7. 34 (1 H, s), 7. 53(1 H, d, J = 5. 3), 8. 31(1 H, d, J = 5. 3)

[0932]

[Ejemplo 870]

Compuesto AZ4

Etiléster del ácido 4-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico



Se preparó el compuesto del título a partir de (2-fluoropiridin-4-ilo) 2-metilpropionitrilo de la misma manera que el método para el Compuesto K3.

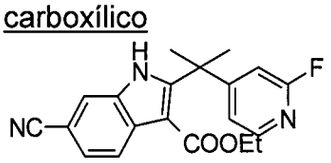
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 1. 13(3 H, t, J = 7. 3), 1. 48(6 H, s), 3. 57(2 H, s), 4. 01(2 H, q, J = 7. 3), 7. 12(1 H, s), 7. 25(1 H, d, J = 5. 3), 8. 22(1 H, d, J = 5. 3)

[0933]

[Ejemplo 871]

Compuesto AZ5

Etiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir de etiléster del ácido 4-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico de la misma manera que el método para el Compuesto K4 y el Compuesto K5.

LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

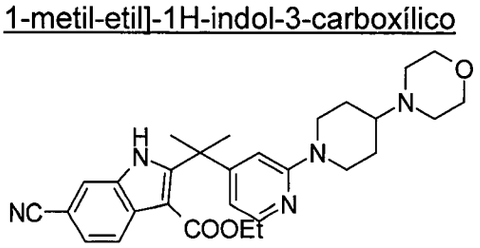
RMN ^{1}H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 1. 05(3 H, t, J = 7. 3), 1. 82(6 H, s), 3. 98(2 H, q, J = 7. 3), 6. 99-7. 02(2 H, m), 7. 16(1 H, dd, J = 8. 4, 1. 5), 7. 97(1 H, s), 8. 05-8. 11(2 H, m)

[0934]

[Ejemplo 872]

Compuesto AZ6

Etiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



Se disolvió etiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (110 mg) en NMP (3,3 ml), se agregó 4-morfolin-4-il-piperidina (319 mg), y se agitó en un tubo sellado a 120°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera al 15% y agua destilada en ese orden. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 76%).

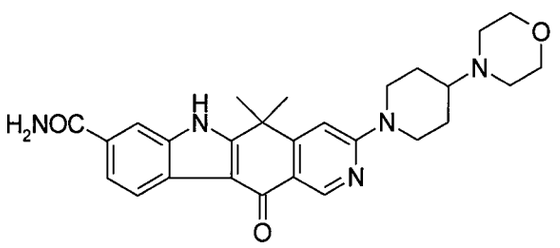
LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[0935]

[Ejemplo 873]

Compuesto AZ7-1

Amida del ácido 5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico



Se disolvió etiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3- carboxílico (110 mg) en reactivo de Eaton (2,5 ml) y se agitó a 55°C durante 17 hs. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los materiales precipitados se recogieron mediante filtración, y luego se lavó con agua para obtener el compuesto del título (72 mg, 70%).

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis U)

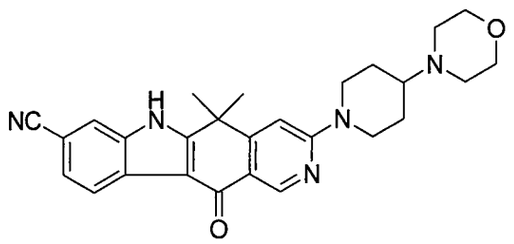
RMN ^1H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 1. 38(2 H, m), 1. 75(6 H, s), 1. 88(2 H, m), 2. 44(5 H, m), 2. 94(2 H, m), 3. 57(4 H, m), 4. 58(2 H, m), 7. 10(1 H, s), 7. 32(1 H, s), 7. 75(1 H, d, J = 8. 4), 8. 00(2 H, m), 8. 15(1 H, d, J = 8. 4), 8. 85 (1 H, s), 12. 3(1 H, s)

[0936]

[Ejemplo 874]

Compuesto AZ7-2

5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



Se disolvió amida del ácido 5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8- carboxílico (54 mg) en DMF (1 ml) , se agregó cloruro de tionilo (25 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los materiales precipitados se recogieron mediante filtración para obtener el compuesto del título (25 mg, 49%).

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,55 min (condición de análisis U)

RMN ^1H (270 MHz DMSO-d_6) δ : 1. 36(2 H, m), 1. 76(6 H, s), 1. 89(2 H, m), 2. 44(5 H, m), 2. 95(2 H, m), 3. 57(4 H, m) 4. 58(2 H, m), 7. 10(1 H, s), 7. 59(1 H, d, J = 8. 0), 7. 99(1 H, s), 8. 29(1 H, d, J = 8. 0), 8. 86(1 H, s), 12. 7(1 H, s)

Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 12-13 se sintetizaron introduciendo un grupo amino correspondiente a etiléster del ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico y formar un anillo de acuerdo con el método usado para la síntesis del Compuesto AZ7-1. Además, la preparación se llevó a cabo convirtiendo el grupo sustituyente en la posición 3 de un grupo carboxamida a un grupo ciano de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto AZ7-2.

[Tabla 12]

Ejemplo No	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
875	AZ7-3	[redacted]	amida del ácido 3-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-	U	1,32	502

			carboxílico			
876	AZ7-4		3-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,70	484
877	AZ7-5		Amida del ácido 3-[1,4']Bipiperidinil-1-dimetil-11-oxo-6,11-d1hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazo1-8-carboxílico	U	1,30	472
878	AZ7 5		amida del ácido 5,5-Dimetil-3-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	y	1,00	488
879	AZ7-7		5,5-Dimetil-3-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrito	Y	1,62	470
880	AZ7-8		amida del ácido3-(4-Ciclobutil-piperazin-1-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazo1e-8-carboxílico	Y	1,22	444
881	AZ7 9		3-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,55	426
882	AZ7-10		3-[1,4']Bipiperidinil-1-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,73	454
883	AZ7-11		amida del ácido5,5-Dimetil-3-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,33	391
884	AZ7-12		5,5-Dimetil-3-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrito	U	1,77	373
885	AZ7-13		3-[4-(1-Etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,93	464
886	AZ7-14		amida del ácido3-(4-Etil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,18	502
887	AZ7-15		3-(4-Etil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrito	Y	1,78	484

888	AZ7-16		amida del ácido 3-[4-(1-Etil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,25	472

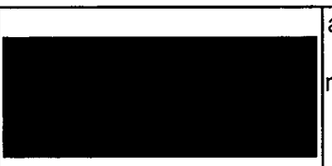
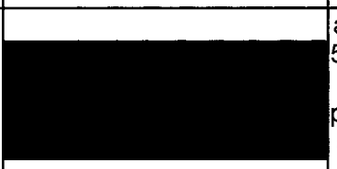
[Tabla 13]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
889	AZ7-17		amida del ácido 3-4(-4-Isopropil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,27	516
890	AZ7-18		amida del ácido 5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-4-propil-piperidin-1-il)-11-oxo-6-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,36	516
891	AZ7-19		5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-4-propil-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-6-carbonitrilo	U	1,68	498
892	AZ7-20		3-(4-Isopropil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,60	498
893	AZ7-21		amida del ácido 5,5-Dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,58	486
894	AZ7-22		5,5-Dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,97	468

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 14 se sintetizaron a partir de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metanol de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto AZ1 a AZ7-2.

[Tabla 14]

Ejemplo Nro.	Camp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z

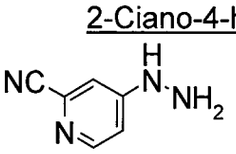
895	AZ7-23		amida del ácido 4-Fluoro-5,5-dimetil-3-4(-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-6-carboxílico	U	1,37	492
896	AZ7-24		4-Fluoro-5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,74	474
897	AZ7 25		amida del ácido 4-Fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,32	505
898	AZ7 26		amida del ácido 3-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,45	490
899	AZ7-27		3-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	1,87	472

[0937]

[Ejemplo 900]

Compuesto BZ1

2-Ciano-4-hidrazinopiridina



Se disolvió 4-Cloro-2-cianopiridina (1 g) en monohidrato de hidrazina (1 ml) y 1,4-dioxano (10 ml), y se agitó durante la noche bajo reflujo. La solución de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para obtener el compuesto del título como un producto crudo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

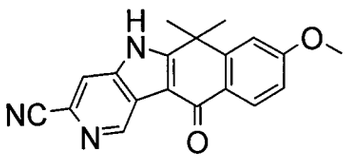
LCMS: m/z 135 $[M+H]^+$

[0938]

[Ejemplo 901]

Compuesto BZ2-1

8-Metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermediario se preparó a partir de 2-ciano-4-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermediario se sometió a oxidación de acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A4,para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

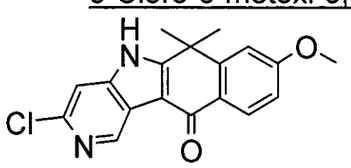
Tiempo de retención de HPLC: 2,10 min (condición de análisis U)

[0939]

[Ejemplo 902]

Compuesto BZ2-2

3-Cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-11-ona



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermediario se preparó a partir de 2-cloro-4-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermediario se sometió a oxidación de acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A4,para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 327, 329 $[M+H]^+$

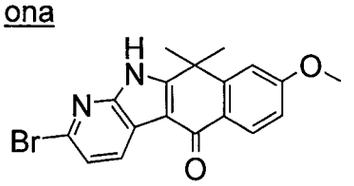
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis S)

[0940]

[Ejemplo 903]

Compuesto CZ1

2-Bromo-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermediario se preparó a partir de 2-bromo-6-hidrazinopiridina y 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4 dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermediario se sometió a oxidación de acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A4,para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 371, 373 $[M+H]^+$

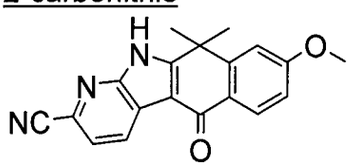
Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis U)

[0941]

[Ejemplo 904]

Compuesto CZ2

8-Metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método 1 para el Compuesto A5-2, se sometió 2-bromo-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona a cianación para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

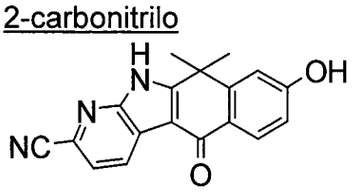
Tiempo de retención de HPLC: 2,35 min (condición de análisis U)

[0942]

[Ejemplo 905]

Compuesto CZ3

8-Hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A6, se sometió 8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo a desmetilación para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

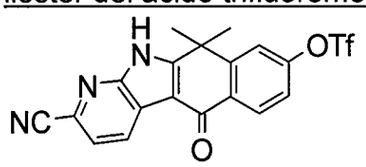
Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis S)

[0943]

[Ejemplo 906]

Compuesto CZ4

2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-iléster del ácido trifluorometansulfónico



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto B1, se sometió 8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo a esterificación con trifluorometansulfona para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

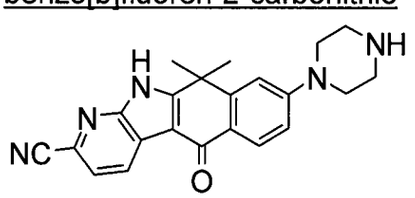
Tiempo de retención de HPLC: 3,32 min (condición de análisis Y)

[0944]

[Ejemplo 907]

Compuesto CZ5-1

10,10-Dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto B2-1, se introdujo 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-iléster de ácido trifluorometansulfónico con piperazina para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

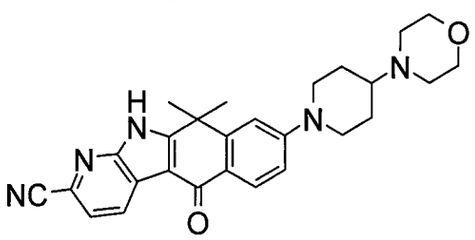
Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis S)

[0945]

[Ejemplo 908]

Compuesto CZ5-2

10,10-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto B2-1, se introdujo 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-iléster del ácido trifluorometansulfónico con 4-morfolin-4-ilo piperidina para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

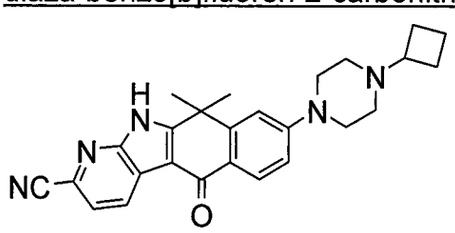
Tiempo de retención de HPLC: 1,68 min (condición de análisis U)

[0946]

[Ejemplo 909]

Compuesto CZ6

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto B3-32, 10,10-dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se sometió a aminación reductiva con ciclobutanona para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

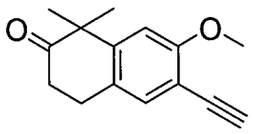
Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis U)

[0947]

[Ejemplo 910]

Compuesto DZ1

6-Etinil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 6-Bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1 g) en acetonitrilo (50 ml), se agregó $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (45 mg), X-phos (168 mg), $CsCO_3$ (1,2 g) y trimetilsililacetileno (0,9 ml), y la mezcla se agitó a 85°C durante 2 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10% y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en THF (10 ml), se agregó la solución en THF (4 ml) conteniendo fluoruro de tertabutilamonio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10% y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (346 mg, rendimiento en dos pasos 43%).

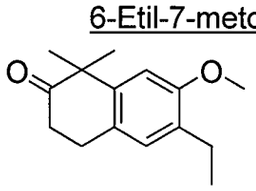
LCMS: m/z 229 $[M+H]^+$

[0948]

[Ejemplo 911]

Compuesto DZ2

6-Etil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 6-Etinil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (346 mg) en etanol : THF (= 2 : 1 solvente de mezcla, 20 ml), se agregó Pd/C al 10% (l70 mg), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (322 mg, rendimiento 91%).

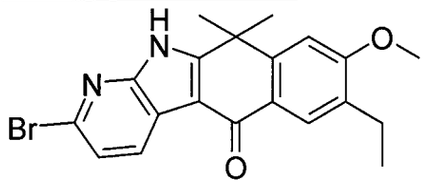
LCMS: m/z 233 $[M+H]^+$

[0949]

[Ejemplo 912]

Compuesto DZ3

2-Bromo-7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A3-1, el intermediario se preparó a partir de 2-bromo-6-hidrazinopiridina y 6-etil-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona. Sin ninguna purificación, el intermediario se sometió a oxidación de acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A4,para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 399, 401 $[M+H]^+$

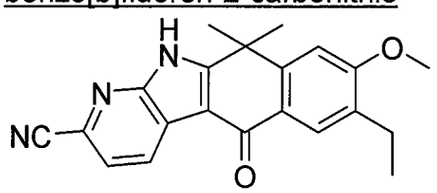
Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis Y)

[0950]

[Ejemplo 913]

Compuesto DZ4

7-Etil-8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método 1 para el Compuesto A5-2, se sometió 2-bromo-7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona a cianación para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

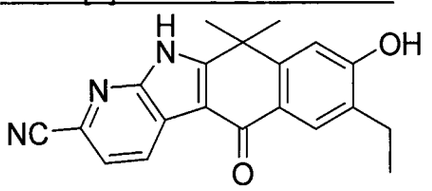
Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis Y)

[0951]

[Ejemplo 914]

Compuesto DZ5

7-Etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A5, se sometió 7-etil-8-metoxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo a desmetilación para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

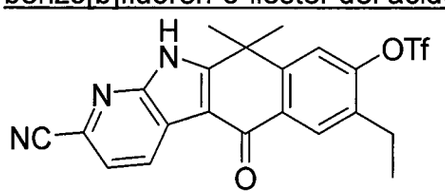
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis Y)

[0952]

[Ejemplo 915]

Compuesto DZ6-1

2-ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-iléster del ácido trifluorometansulfónico



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto B1, se sometió 7-etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo a esterificación con trifluorometansulfona para obtener el compuesto del título.

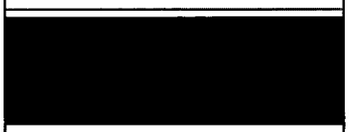
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,50 min (condición de análisis Y)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 15 se prepararon a partir de 2-ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-iléster del ácido trifluorometansulfónico y la amina correspondiente de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto B2-10. Los compuestos del Ejemplo 919 y Ejemplo 920 se obtuvieron como un subproducto de la reacción.

[Tabla 15]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de	m/z

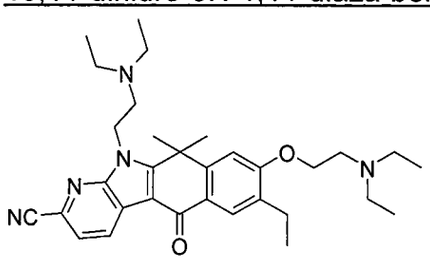
					retención	
916	DZ7-1		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrilo	Y	1,83	454
917	DZ7-2		7-Etil-10,10-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrilo	Y	1,85	484
918	DZ7-3		7-Etil-10,10-dimetil-8-morfolin-4-il-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrilo	Y	3,02	401
919	DZ7-4		7-Etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrilo	Y	3,07	316
920	DZ7-5		7-Etil-10,10-dimetil-2-{morfolin-4-carbonil)-8-morfolin-4-il-10,11-dihidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-5-ona	Y	2,70	489

[0953]

[Ejemplo 921]

Compuesto DZ6-2

8-(2-Dietilamino-etoxi)-11-(2-dietilamino-etil)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para sintetizar el Compuesto A7-17, 7-etil-8-hidroxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-2-carbonitrilo se alquiló para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

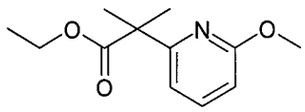
Tiempo de retención de HPLC: 1,38 min (condición de análisis Y)

[0954]

[Ejemplo 922]

Compuesto EZ1

Etiléster del ácido 2-(6-Metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico



Se disolvieron 2-Bromo-6-metoxipiridina (7,0 g), etilo isobutirato (4,75 g), tri t-butilfosfina (300 mg) y $Pd_2(dba)_3$ (680 mg) en tolueno (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó solución en THF de LiHMDS (1,6 M, 24 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 6 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), y se lavó tres veces con salmuera al 15% (200 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (5,353 g, rendimiento 60%).

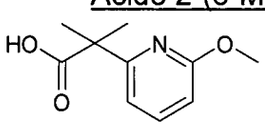
LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

[0955]

[Ejemplo 923]

Compuesto EZ2

Ácido 2-(6-Metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico



Se disolvió etiléster del ácido 2-(6-Metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico (5,33 g) en metanol (200 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de potasio 5N (25 ml), y luego se agitó bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Los materiales precipitados se recogieron mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (3,55 g).

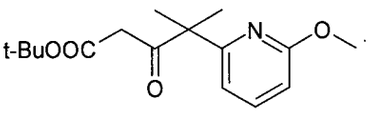
LCMS: m/z 196 $[M+H]^+$

[0956]

[Ejemplo 924]

Compuesto EZ3

Tert-butiletiléster del ácido 4-(6-Metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico



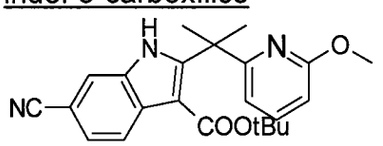
Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-propiónico y ácido mono-tert-butilmalónico de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto PR4. El resultado se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0957]

[Ejemplo 925]

Compuesto EZ4-1

Tert-butiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto PR5-1, se sintetizó el compuesto del título a partir de tert-butiletiléster del ácido 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo

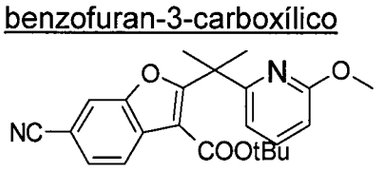
LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

[0958]

[Ejemplo 926]

Compuesto EZ4-2

Tert-butiléster del ácido 6-Ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto FR1, se sintetizó el compuesto del título a partir de tert-butiletiléster del ácido 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo.

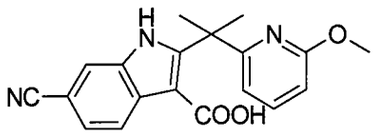
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

[0959]

[Ejemplo 927]

Compuesto EZ5-1

Ácido 6-Ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3- carboxílico



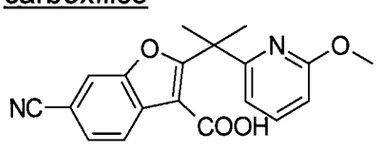
De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto PR7, se sintetizó el compuesto del título a partir de tert-butiléster del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

[Ejemplo 928]

Compuesto EZ5-2

Ácido 6-Ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



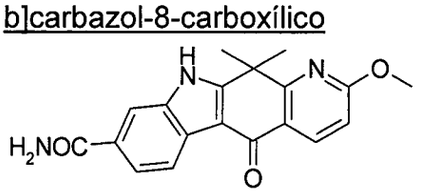
De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto PR7, se sintetizó el compuesto del título a partir de tert-butiléster del ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

[Ejemplo 929]

Compuesto EZ6-1

Amida del ácido 2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto AZ7-1, se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

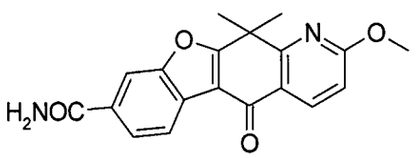
Tiempo de retención de HPLC: 1,98 min (condición de análisis S)

[0960]

[Ejemplo 930]

Compuesto EZ6-2

Amida del ácido 2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carboxílico



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto AZ7-1, se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metoxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

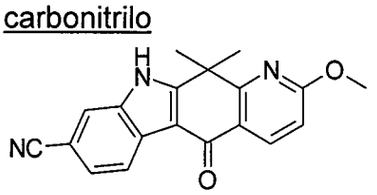
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis S)

[0961]

[Ejemplo 931]

Compuesto EZ7-1

2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto AZ7-2, se sintetizó el compuesto del título a partir de amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico.

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

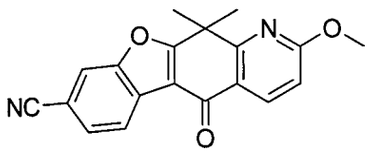
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis S)

[0962]

[Ejemplo 932]

Compuesto EZ7-2

2-Metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto AZ7-2, se sintetizó el compuesto del título a partir de amida del ácido 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carboxílico.

LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

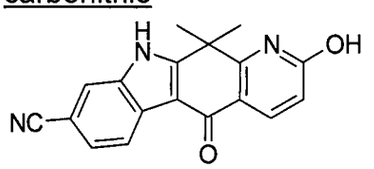
Tiempo de retención de HPLC: 3,18 min (condición de análisis S)

[0963]

[Ejemplo 933]

Compuesto EZ8-1

2-Hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A5, se desmetiló 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

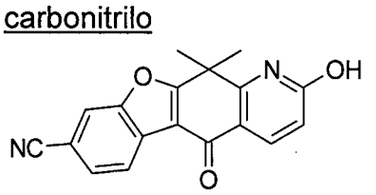
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis U)

[0964]

[Ejemplo 934]

Compuesto EZ8-2

2-Hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo



De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A5, se desmetiló 2-metoxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis U)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 16 se sintetizaron a partir de 2-hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo o a partir de 2-hidroxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo de acuerdo con el método que se describe en la Tabla.

[Tabla 16]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
935	EZ9-1		8-ciano-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-2-il éster del ácido trifluorometansulfónico	U	2,93	436	B 1
936	EZ9-2		11,11-Dimetil-5-oxo-2-[tetrahidro-piran-4-iloxi]-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	U	257	388	A7-1
937	EZ9-3		2-(2-Dietilamino-etoxi)-l1,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido [2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,63	403	A7-17
938	EZ9-4		2-(2-Dietilamino-etoxi)-10-(2-dietilamino-etil)-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrilo	Y	1,82	502	A7-17
939	EZ9-5		2-(2-Dietilamino-etoxi)-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-dihidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinolin-8-carbonitrilo	Y	1,77	404	A7-17

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 17 se sintetizaron a partir del Compuesto W3 y el halogenuro correspondiente mediante alquilación del grupo hidroxilo de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto A7-17.

[Tabla 17]

Ejemplo	Comp.	Estructura	Nombre del	CONDICIÓN	Tiempo	m/z

Nro.	Nro.		compuesto	HPLC	de retención	
940	W4-3		7-(2-Dimetil amino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	I	0,96	374,0
941	W4-4		7-(3-Dimetilamino-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo	I	0,92	388,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 18 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, el Compuesto GT1-1 se preparó a partir del Compuesto J2 y fenilhidrazina de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto A3 y el Compuesto A4. Luego, de acuerdo con la metilación llevada a cabo de la misma manera que el Compuesto A10-1, se preparó el Compuesto GT1-2.

[Tabla 18]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
942	GT1-1		9-Metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,36	292,0	A3 A4
943	GT1-2		9-Metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,53	306,0	A1 0-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 19 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, el Compuesto GT2-1 se preparó a partir del Compuesto A2 y fenilhidrazina de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto A3 y el Compuesto A4.

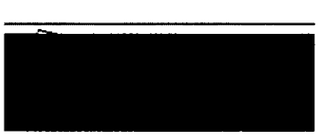
Luego, llevando a cabo la alquilación de la misma manera que el Compuesto A10-1, se prepararon el Compuesto GT2-2 y el Compuesto GT2-8.

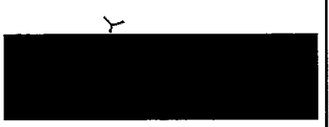
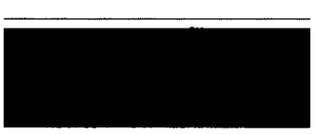
Para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química del Compuesto GT2-1 o el 5-alquilato del Compuesto GT2-1 usando en combinación las modificaciones de grupo funcional (por ejemplo, desmetilación de

603
564

acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6 y la introducción subsiguiente de un grupo funcional, etc.) como se explicó precedentemente y que se describe en la Tabla.

[Tabla 19]

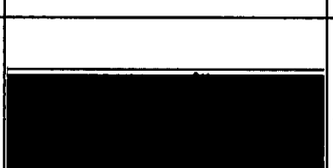
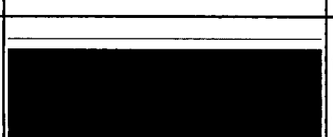
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
944	GT2-1		8-Metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,30	292,0	A3 A4
945	GT2-2		8-Metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,55	306,0	A10-1
946	GT2-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	391,0	A6 A7-17 Al 0-1
947	GT2-4		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	366,0	A6 A7-17 Al 0-1
948	GT2-5		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,93	377,3	A6 A7-17
949	GT2-6		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5-propil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	209	4190	A6 A7-17 Al 0-1
950	GT2-7		5-Bencil-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,83	467,3	A6 A7-17 Al 0-1
951	GT2-8		5-Etil-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,94	320,0	Al 0-1
952	GT2-9		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-etil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,16	405,0	A6 A7-17 Al 0-1

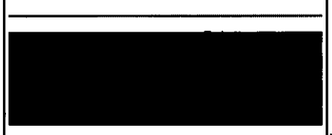
953	GT2-10		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-isopropil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,02	419,0	A6 A7-17 Al 0-1
954	GT2-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,17	352,2	A6 A7 A7-14-2
955	GT2-12		5-Metansulfonil-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,87	370,1	A9-1
956	GT2-13		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-metansulfonil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,20	455,1	A6 A7-17 A9-1
957	GT2-14		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-(2-hidroxi-etil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	421,0	A6 A7-17 Al 0-1
958	GT2-15		6,6-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	382,4	A7-1 A7-14-2

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 20 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, usando el Compuesto A2 y fenilhidrazina con un grupo sustituyente correspondiente, se preparó 2 (o 3)-sustituido-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto A3 y el Compuesto A4. Luego, para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química de los compuestos precedentes usando en combinación las modificaciones de grupo funcional como se explicó precedentemente y que se describe en la Tabla.

[Tabla 20]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de	m/z	Método

					retención		
959	GT3-1		8-Metoxi-3,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,39	306,0	A4
960	GT3-2		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3,5,6,6-tetrametil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,97	405,0	A6 A7-17 Al 0-1
961	GT3-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,86	422,2	A6 A7-17
962	GT3-4		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,03	445,0	A6 A7-17
963	GT3-5		8-(2-Dietilamino-etoxi)-5-(2-dietilamino-etil)-6,6-dimetil-3-nitro-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,74	521,3	A76 7 A1 0-1
964	GT3-6		2,6,6-Trimetil-8-((2R,3 R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,5-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,03	396,0	A6 A7-17 A7-14-2
965	GT3-7		2-Fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	199	4000	A6 A7-17 A7-14-2
966	GT3-8		2-Cloro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,14	416,0	A6 A7-17 A7-14-2
967	GT3-9		6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carbonitrilo	F	1,90	407,4	A6 A7-17 A7-14-2
968	GT3-10		6,6-Dimetil-3-trifluorometoxi-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-	F	2,31	466,4	A6 A7 A7-A7-14-2

			benzo[b]carbazol-11-ona				
969	GT3-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	243	4364	A6 A7-17 A7-14-2
970	GT3-12		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,79	396,5	A6 A7-17 Al 0-1 A7-14-2
971	GT3-13		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,40	382,4	A6 A7-17 A7-14-2

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 21 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, usando el Compuesto E1 y fenilhidrazina con un grupo sustituyente correspondiente, se preparó 9-bromo-1-cloro-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona o 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-3-trifluorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona de acuerdo con el método utilizado para la síntesis del Compuesto A3 y el Compuesto A4. Luego, para obtener los compuestos de la Tabla, se logró la conversión química de los compuestos precedentes usando en combinación las modificaciones de grupo funcional como se explicó precedentemente y que se describe en la Tabla.

[Tabla 21]

Ejemplo Nro.	**Comp. Nro.**	**Estructura**	**Nombre del compuesto**	**CONDICIÓN HPLC**	**Tiempo de retención**	**m/z**	**Método**
972	GT4-1		9-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometoxi-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,68	514,0	A6 A7-17 A7-14-2

973	GT4-2	[redacted]	9-Bromo-1-cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,50	464,0	A6 A7-17 A7-14-2

Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 22-23 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, la reducción catalítica del Compuesto GT3-3 se llevó a cabo de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto D2 para preparar el Compuesto GT5-1.

La alquilación reductiva del Compuesto GT5-1 se llevó a cabo de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto B3-32 para la introducción de un grupo metilo o un grupo bencilo (Compuesto GT5-2, Compuesto GT5-3).

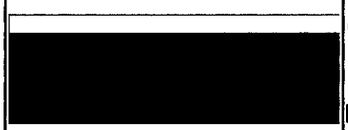
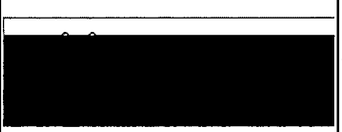
La reducción catalítica del Compuesto GT5-3 se llevó a cabo de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto D2, y luego se procesó para preparar el Compuesto GT5-4.

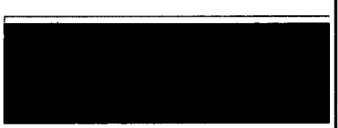
Los amino derivados resultantes del Compuesto GT5-1 a 4 se hicieron reaccionar con el cloruro de acilo correspondiente, isocianato, o cloroformato de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A9-1 para obtener los compuestos de la Tabla.

[Tabla 22]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
974	GT5-1	[redacted]	3-Amino-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,15	392,3	D2
975	GT5-2	[redacted]	8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-dimetilamino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,18	420,2	B3-32
976	GT5-3	[redacted]	3-(Bencil-metil-amino)-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-5,6-	B	3,05	496,4	B3-32

608
569

			dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona				
977	GT5-4		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-metilamino-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,46	406,3	B3-32 D2
978	GT5-5		[8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-amida del ácido pentanoico	C	2,52	476.s	A9-1
979	GT5-6		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2,2-dimetil-propionamida	A	1,74	476,4	A9-1
980	GT5-7		2-metoxi-etil éster del ácido [8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbámico	A	1,55	494,3	A9-1
981	GT5-8		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-fenil-urea	D	3,79	511,9	A9-1
982	GT5-9		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenil-acetamida	B	3,81	510,4	A9-1
983	GT5-10		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida	B	4,47	564,4	A9-1
984	GT5-11		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-(3-trifluorometil-	B	4,55	579,4	A9-1

			fenil)-urea				
985	GT5-12		3-trifluorometil-fenil éster del ácido [8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbámico	H	5,17	580,1	A9-1
986	GT5-13		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenoxi-acetamida	C	2,57	526,1	A9-1
987	GT5-14		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-fenil-urea	B	3,83	525,6	A9-1

[Tabla 23]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
988	GTS-15		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	B	4,58	593,4	A9-1
989	GT5-16		3-Bencil-1-[8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	B	3,81	539,4	A9-1
990	GT5-17		N-[8-(2-Dietilamino)-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida	B	4,1s	570,3	a9-1
991	GT5-18		N-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-	C	2,62	540,4	A9-1

			dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-N-metil-2-fenoxi-acetamida				
992	GT5-19		3-(4-tert-Butil-fenil)-1-[8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	F	2,45	581,6	A9-1
993	GT5-20		1-[8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea	B	377	5554	A9-1
994	GT5-21		fenil éster del ácido [8-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbámico	A	1,89	512,2	A9-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 24 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, teniendo al Compuesto T22-1 como material de partida, se preparó ácido 8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-5,6-dihidro-11-oxo-benzo[b]carbazol-3-carboxílico de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto B2-28.

El ácido carboxílico resultante se sometió a deshidratación y condensación con la amina y el alcohol correspondientes de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A9-10. Luego, se llevó a cabo la desprotección de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto T22-1-1 y el Compuesto T22-1-2 para obtener los compuestos descritos en la Tabla.

[Tabla 24]

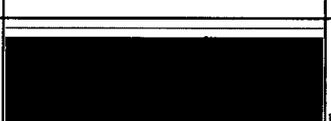
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
995	GTS-1		fenilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-	A	1,79	501,0	A9-10

			dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico				
996	GT6-2		Dimetilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,33	453,0	A9-10
997	GT6-3		2-hidroxi-etil éster del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	A	1,40	470,0	A9-1 0
998	GT6-4		butilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,55	481,0	A9-10
999	GT6-5		(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,30	403,0	A9-1 0
1000	GT6-6		metilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,24	439,0	A9-10
1001	GT6-7		bencilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,5s	515,0	A9-10
1002	GT6-8		amida del ácido6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,1s	425,0	A9-10
1003	GT6-9		piridin-4-ilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-	D	1,40	502,0	A9-10

			6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico				
1004	GT6-10		Ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,01	426,0	B2-28
1005	GT6-11		piridin-2-ilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,52	502,0	A9-10
1006	GT6-12		piridin-3-ilamida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri hidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,34	502,0	A9-10
1007	GT6-13		fenetil-amida del ácido 6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,67	529,0	A9-10
1008	GT6-14		N-[6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonil]-bencensulfonamida	D	1,23	565,0	A9-10

A los compuestos descritos en la siguiente Tabla 25, se introdujo un grupo hidroxilo a partir del Compuesto T17-3 de acuerdo con el método descrito en JACS 2006, Vol. 128, página 10964. Luego, se llevó a cabo la desprotección de acuerdo con el método utilizado para el Compuesto A7-14-2 y el Compuesto T22-2 para obtener los compuestos mostrados más abajo.

[Tabla 25]

Ejemplo Nro	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1009	GT7-1		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,59	368,4

1010	GT7-2		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	1,90	382,4

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 26 se prepararon mediante alquilación de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A7-1 a partir del Compuesto GT7-1 o el Compuesto GT7-2, o por carbamación de acuerdo con el método utilizado para la preparación de A9-1.

[Tabla 26]

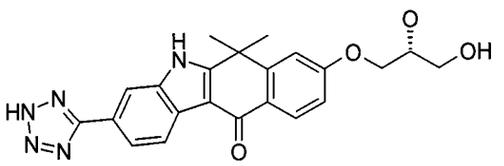
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1011	**GTB-1**		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-etoxi-5,6,6-trimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,43	410,5	A7-1
1012	**GTB-2**		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-etoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,30	396,5	A7-1
1013	**GTB-3**		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-5,6,6-trimetil-3-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	1,72	438,5	A7-1
1014	**GTB-4**		8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il éster del ácido Fenil-carbámico	B	4,23	487,0	A9-1

[0965]

[Ejemplo 1015]

Compuesto GT9-1

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,048 mmol), cloruro de amonio (1,28 mg, 0,024 mmol) y NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) en DMF, y la mezcla se agitó a 120°C durante 14 hs. Además se agregó NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) a la mezcla, que luego se agitó a 120°C durante 30 hs. La solución de reacción se mezcló con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante luego de la concentración se lavó con hexano : acetato de etilo = 1 : 1 para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona como un sólido blanco.

El producto se suspendió en MeOH (1,0 ml), se agregó solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, y luego se agitó a 60°C durante 1 hr y 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con DCM para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13,4 mg, 66,3%).

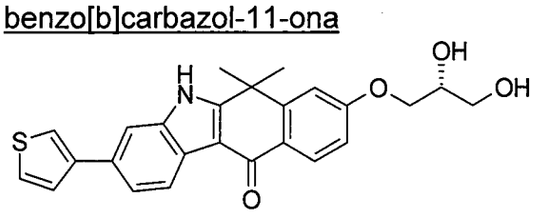
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

[0966]

[Ejemplo 1016]

Compuesto GT9-2

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiofen-3-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (20,0 mg, 0,043 mmol), ácido tiofen-3-borónico (10,9 mg, 0,085 mmol), K_3PO_4 (40 mg) y Pd $(PPh_3)_4$ (9,9 mg, 0,0086

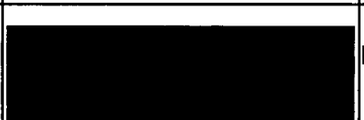
mmol) en DMA (0,8 ml) y agua (0,2 ml), y se agitó a 140°C durante 10 min bajo irradiación de microondas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-3-tifen-3-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona.

Este producto se suspendió en MeOH (1,0 ml), se agregó ácido clorhídrico 1 N, y luego se agitó a 60°C durante 1 hr y 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con DCM para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (12,6 mg, 67,1%).

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Utilizando la combinación del Compuesto T18-1 y el ácido borónico correspondiente o la combinación de (S)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-benzo[b]carbazol-11(6H)-ona y el bromuro correspondiente, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que el Compuesto GT9-2 para obtener los compuestos de la siguiente Tabla 27.

[Tabla 27]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1017	GT9-3		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiofen-2-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,59	434,0
1018	GT9-4		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,04	418,0
1019	GT9-5		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-(2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,51	418,0
1020	GT9-6		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-5-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,97	435,0

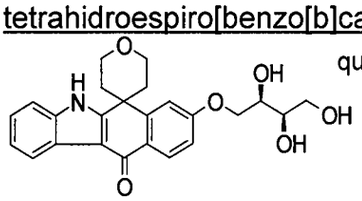
1021	GT9-7	[redacted]	8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(3H-imidazol-4-il)-6,6-dimetil -5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	2,91	418,0

[0967]

[Ejemplo 1022]

Compuesto GT10-1

8-((2R,3R)-2,3,4-Trihidroxibutoxi)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



quiral

La preparación se llevó a cabo de la misma manera que el Compuesto N6-1-2.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,56 min (condición de análisis A)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 28- se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, usando el método para la preparación del Compuesto Z10, Z11, Z12 y Z13, se preparó 8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona a partir del Compuesto A2 y bromofenol. Al compuesto resultante, se introdujo una cadena lateral o un equivalente sintético del mismo de acuerdo con la reacción de Mitsunobu que se usa para la preparación del Compuesto A7-1 o el método utilizado para A7-17, etc. Luego, de ser necesario, se llevó a cabo una modificación de grupo funcional como por ejemplo desprotección, etc. para preparar los compuestos listados a continuación.

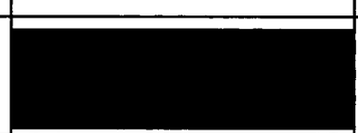
[Tabla 28]

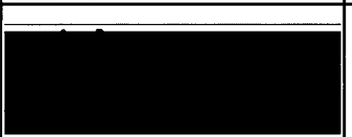
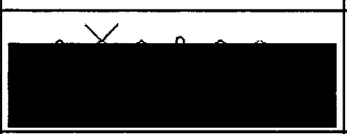
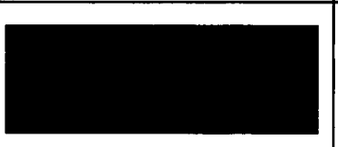
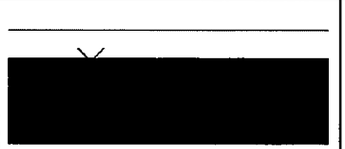
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1023	GT11-1	[redacted]	Ácido (R)-5-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-4-	H	5,37	395,0

617
578

			hidroxi-pentanoico			
1024	GT11-2		(R)-5-(6,6-Dimetil-11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloximetil)-pirrolidin-2-ona	H	5,50	376,0
1025	GT11-3		8-(3-Hidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,97	337,0
1026	GT11-4		8-(3-Etil-3-hidroxi-pentiloxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	9,29	393,0
1027	GT11-5		Ácido (6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acético	H	5,65	336,0
1028	GT11-6		Ácido 4-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-butírico	H	6,15	365,0
1029	GT11-7		Ácido 5-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-pentanoico	H	6,44	379,0
1030	GT11-8		Ácido 6-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-hexanoico	H	6,77	393,0
1031	GT11-9		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N,N-dietil-acetamida	H	6,39	392,0
1032	GT11-10		6,6-Dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,45	392,0
1033	GT11-11		8-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,59	350,0

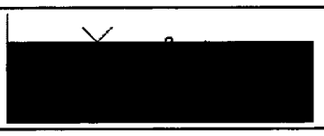
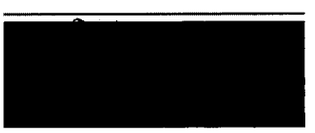
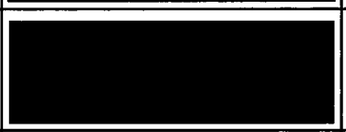
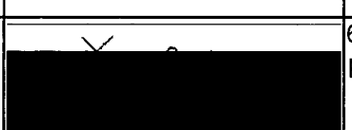
[Tabla 29]

Ejemplo Nro.	Comp. No_	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1034	GT11-12		8-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,40	353,0
1035	GT11-13		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,07	353,0

1036	GT11-14		6,6-Dimetil-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	375,9
1037	GT11-15		6,6-Dimetil-8-(2-piperidin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,15	389,9
1038	GT11-16		8-(3-Dimetilamino-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,30	364,2
1039	GT11-17		8-(2-Azepan-1-il-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,35	404,3
1040	GT11-18		Metiléster del ácido (6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acético	D	2,38	351,0
1041	GT11-19		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida	D	2,03	450,0
1042	GT11-20		6,6-Dimetil-8-(2-piperazin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,81	391,2
1043	GT11-21		8-[2-(4-Metansulfonil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	469,1
1044	GT11-22		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,95	336,0
1045	GT11-23		amida del ácido 4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-piperazin-1-carboxílico	F	2,04	434,0
1046	GT11-24		N-(2,3-Dihidroxi-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,82	410,0

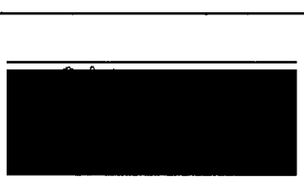
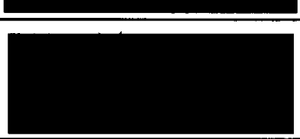
[Tabla 30]

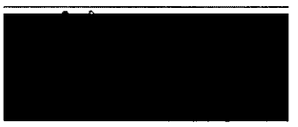
Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z

1047	GT11-25		8-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,10	433,1
1048	GT11-26		tert-butiléster del ácido 4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico	D	2,53	505,0
1049	GT11-27		8-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,62	367,0
1050	GT11-28		8-{2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,64	411,0
1051	GT11-29		8-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,05	373,1
1052	GT11-30		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida	D	2,10	441,0
1053	GT11 - 31		N -(2-Dimetilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,01	407,0
1054	GT11-32		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida	D	1,88	424,0
1055	GT11-33		6,6-Dimetil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,99	405,2
1056	GT11-34		6,6-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	383,0
1057	GT11-35		8-((R)-2-Hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,25	420,0
1058	GT11-36		6,6-Dimetil-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,92	405,0
1059	GT11-37		8-{2-[4-(2-Hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,06	449,1

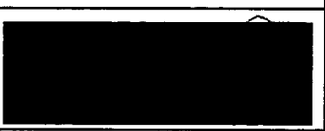
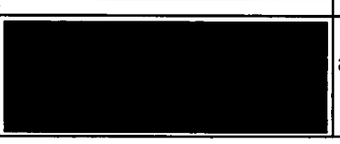
1060	GT11-38		8-((S)-2-Hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,24	420,0

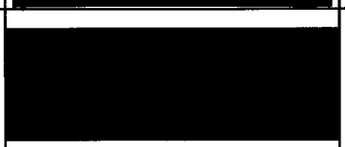
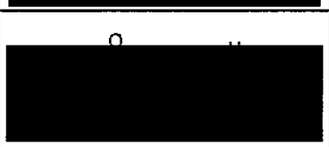
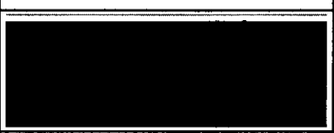
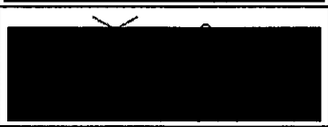
[Tabla 31]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1061	GT11-39		8-[2-((R)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,18	396,0
1062	GT11-40		8-((S)-4,5-Dihidroxi-pentiloxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,56	381,0
1063	GT11-41		4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto-[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-piperazin-2-ona	F	2,06	405,0
1064	GT11-42		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-piperidin-4-il-acetamida	D	1,92	419,0
1065	GT11-43		N-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	1,83	467,0
1066	GT11-44		N -(3-Dimetilamino-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,08	422,0
1067	GT11-45		N-(2-Dietilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-acetamida	D	2,10	436,0
1068	GT11-46		6,6-Dimetil-8-(pirimidin-2-iloxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	6,35	357,0
1069	GT11-47		8-(2-Etilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,15	350,0
1070	GT11-48		1-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-	H	4,42	405,0

			piperazin-2-ona			
1071	GT11-49		4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-1-metil-piperazin-2-ona	H	4,33	419,0
1072	GT11-50		2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida	A	3,99	448,0
1073	GT11-51		2-Dimetilamino-N -[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-acetamida	D	2,13	408,0
1074	GT11-52		Cloruro de 4-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-1,1-dimetil-3-oxo-piperazin-1-io;	H	4,47	433,0

[Tabla 32]

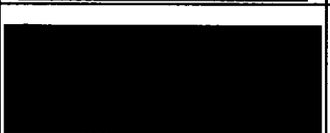
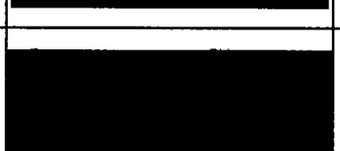
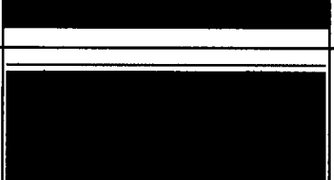
Ejemplo Nro.	Comp. No_	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z
1075	GT11-53		8-{2-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-1l-ona	A	1,75	435,0
1076	GT11-54		1-[2-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloxi)-etil]-4-metil-piperazin-2-ona	B	4,09	419,0
1077	GT11-55		6,6-Dimetil-8-(3-piperazin-1-il-propoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,75	405,0
1078	GT11-56		8-{2-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,72	465,0
1079	GT11-57		8-[2-(2-Hidroxi-l,1-d i metil-etil amino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,57	394,0
1080	GT11-58		8-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,77	410,0

1081	GT11-59		8-[2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,88	406,0
1082	GT11-60		8-[2-(2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,82	406,0
1083	GT11-61		8-{2-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,85	394,0
1084	GT11-62		6,6-Dimetil-8-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	363,0
1085	GT11-63		8-[2-(1-Hidroximetil-ciclopentilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,72	420,0
1086	GT11-64		8-(4-Hidroxi-pirrolidin-2-ilmetoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	2,96	378,0
1087	GT11-65		6,6-Dimetil-8-(piperidin-3-iloxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	3,03	362,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 33 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. A partir del Compuesto A2 y 2-bromofenol con un átomo de flúor en la posición correspondiente, se preparó 8-metoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona con un átomo de flúor en la posición correspondiente (Compuesto GT12-1, GT12-2, GT12-5 y GT12-7) de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12. Además, se llevó a cabo la desmetilación de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6 para obtener 8-hidroxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona que tiene un átomo de flúor en la posición correspondiente. Luego, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu utilizada para la preparación del Compuesto A7-1 o el método de alquilación utilizado para la preparación del Compuesto A7-17, se introdujo una cadena lateral correspondiente y, de ser necesario, se llevó a cabo una modificación de grupo funcional como por ejemplo desprotección, etc. para preparar los compuestos listados a continuación.

[Tabla 33]

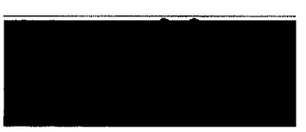
Ejemplo	Comp.	Estructura	Nombre del	CONDICIÓN	Tiempo	m/z

Nro.	No		compuesto	HPLC	de retención	
1088	GT12-1		3-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	3,02	311,0
1089	GT12-2		4-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-1l-ona	A	3,00	311,0
1090	GT12-3		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,48	396,0
1091	GT12-4		3-Fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,91	401,4
1092	GT12-5		2-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,01	311,0
1093	GT12-6		8-(2-Dietilamino-etoxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,09	395,0
1094	GT12-7		1-Fluoro-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-1l-ona	B	626	311,0
1095	GT12-8		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,22	371,0
1096	GT12-9		8-(2-Dietilamino-etoxi)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,20	396,0
1097	GT12-10		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,82	371,0
1098	GT12-11		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,80	371,0
1099	GT12-12		8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,85	371,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 34 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Se transformó 8-Hidroxi-6H-

benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona en éster de ácido trifluorometansulfónico de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto B1. Luego, llevando a cabo el método utilizado para la preparación del Compuesto B2-1 o el Compuesto B2-18, se prepararon el Compuesto GT13-1, el Compuesto GT13-2 y el Compuesto GT13-3. El compuesto GT13-3 se oxidó de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto B3-8 para preparar el Compuesto 13-4.

[Tabla 34]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1100	GT13-1		6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	3,04	348,2	B1, B2-1
1101	GT13-2		6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,13	361,3	B1, B2-1
1102	GT13-3		8-(2-Diisopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,45	422,0	B1, B2-18
1103	Gt13-4		8-(2-Diisopropilamino-etansulfonil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,23	454,0	B3-8

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 35 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, se introdujo una cadena lateral al Compuesto Z13 para preparar el Compuesto GT13-5 de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A7-17. Además el Compuesto GT13-5 o éster de ácido trifluorometansulfónico del Compuesto Z14 se hidrolizó para preparar el Compuesto GT13-6 y el Compuesto GT13-7 de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto T20.

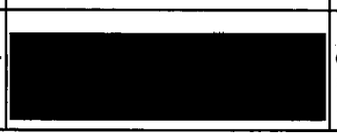
[Tabla 35]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método

1104	GT13-5		8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluorometansulfónico	H	5,37	526,0	A7-17
1105	GT13-6		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	3,40	394,0	T20
1106	GT13-7		3-Hidroxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,87	399,0	T20

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 36 se prepararon sometiendo el Compuesto GT13-6 o GT13-7 a la reacción de Mitsunobu que se usa para la preparación del Compuesto A7-1 para introducir una cadena lateral correspondiente o un equivalente sintético. Luego, llevando a cabo la desprotección, de ser necesario, se prepararon los compuestos listados a continuación.

[Tabla 36]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1107	GT13-8		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,72	408,0	A7-1
1108	GT13-9		3-Metoxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,23	413,2	A7-1
1109	GT13-10		8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-etoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,10	422,0	A7-1
1110	GT13-11		8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-propoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,63	436,0	A7-1
1111	GT13-12		3-(2-Hidroxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-	F	1,83	443,0	A7-1

626
587

			6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona				
1112	GT13-13		3-(3-Hidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,94	457,0	A7-1
1113	GT13-14		3-(4-Hidroxi-butoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	201	471,0	A7-1
1114	GT13-15		3-Isopropoxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,40	441,0	A7-1
1115	GT13-16		3-(2-Metoxi-etoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,17	457,0	A7-1
1116	GT13-17		3-(3-Metoxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,34	471,0	A7-1
1117	GT13-18		3-(4-Metoxi-butoxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	245	4850	A7-1
1118	GT13-19		3-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2 R,3 R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1
1119	GT13-20		3-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-8-((2 R,3 R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1

			d]furan-11-ona				

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 37 se prepararon a partir del Compuesto GT13-7 por carbamación que se usa para la preparación del Compuesto A9-1.

[Tabla 37]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1120	GT13-21		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (4-metoxi fenil)-carbámico	B	4,34	548,2	A9-1
1121	GT13-22		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (3-metoxi-fenil)-carbámico	B	4,69	548,2	A9-1
1122	GT13-23		6,6-dimetil-11-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (2-metoxi-fenil)-carbámico	B	4,99	548,3	A9-1
1123	GT13-24		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido fenil-carbámico	B	4,67	518,2	A9-1
1124	GT13-25		6,6-dimetil-11-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido Ciclohexil carbámico	B	4,94	524,2	A9-1

1125	GT13-26		6,6-dimetil-11-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido bencil carbámico	A	2,09	532 3	A9-1
1126	GT13-27		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido metil-fenil-carbámico	B	4,88	532,3	A9-1

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 38 se prepararon a partir de los intermediarios correspondientes mediante alquilación y carbamación de acuerdo con el método que se describe en la Tabla.

[Tabla 38]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1127	GT13-28		3-(2-Dietilamino-etoxi)-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,65	408,0	A7-17
1128	GT13-29		2-[8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iloxi]-N-fenil-acetamida	B	4,70	502,0	A7-17 A8-1 T13-3
1129	GT13-30		8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (4-tert-Butil-fenil)-carbámico	B	6,19	544,3	A9-1
1130	GT13-31		8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (2-tert-Butil-fenil)-carbámico	B	5,74	544,3	A9-1

629
540

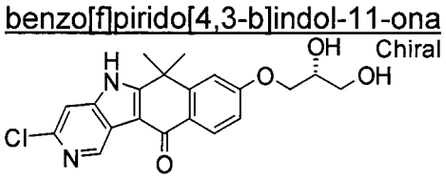
1131	GT13-32		8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido (5-tert-Butil-2-metoxi-fenil)-carbámico	B	6,52	574,3	A9-1
1132	GT13-33		6,6-Dimetil-3-(pirimidin-2-iloxi)-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,14	477,0	A7-17

[0968]

[Ejemplo 1133]

Compuesto GT14-1

3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-11-ona



Se desmetiló el Compuesto BZ2-2 de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6, y luego se introdujo un grupo sustituyente y se desprotegió de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A7-14-1 y A7-14-2.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

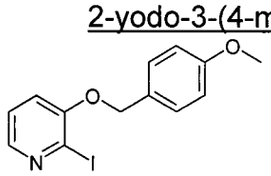
Tiempo de retención de HPLC: 3,02 min (condición de análisis B)

[0969]

[Ejemplo 1134]

Compuesto GT15-1

2-yodo-3-(4-metoxi-benciloxi)-piridina



Se agregaron 2-yodo-piridin-3-ol (50 mg, 0,226 mmol), K_2CO_3 (62 mg, 0,452 mmol) y DMF (2 ml) con cloruro de para-metoxibencilo (46 μL, 0,339 mmol), y la

mezcla se agitó durante la noche a 45°C. Al resultado se agregó agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y los residuos resultantes luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (21 mg, 27%).

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

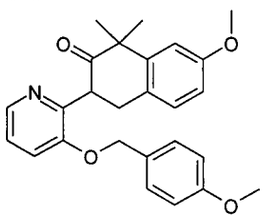
Tiempo de retención de HPLC: 3,44 min (condición de análisis Y)

[0970]

[Ejemplo 1135]

Compuesto GT15-2

7-Metoxi-3-[3-(4-metoxi-benciloxi)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se agregó tolueno (0,5 ml) a 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 36 mg), 2-yodo-3-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (Compuesto GT15-1, 50 mg), t-butóxido de sodio (35,3 mg), Pd_2dba_3 (13,5 mg) y Xantphos (17 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 2,5 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se sometió a filtración por Celite. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (27 mg, 44%).

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,31 min (condición de análisis Y)

[0971]

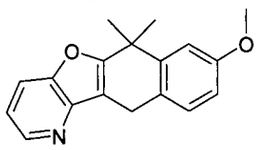
[Ejemplo 1136]

Compuesto GT15-3

631

592

8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno



A la mezcla de 7-metoxi-3-[3-(4-metoxi-benciloxi)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-2, 21 mg) y acetato de etilo (0,8 ml), se agregó ácido sulfúrico (0,2 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 5 hs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (7 mg, 50%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

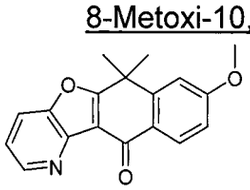
Tiempo de retención de HPLC: 2,71 min (condición de análisis Y)

[0972]

[Ejemplo 1137]

Compuesto GT15-4

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Se disolvió 8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno (Compuesto GT15-3, 22 mg) en MeCN (0,26 ml) y agua (0,13 ml), se agregó clorito de sodio (14 mg) y N-hidroxiftalimida (2,6 mg), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (16 mg, 70%).

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,85 min (condición de análisis Y)

632

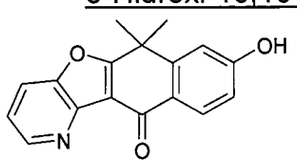
593

[0973]

[Ejemplo 1138]

Compuesto GT15-5

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Se agitó una mezcla de 8-metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-4, 25 mg) y sal clorhidrato de piridina (492 mg) y se calentó a 178°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregó con agua. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (13 mg, 54%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

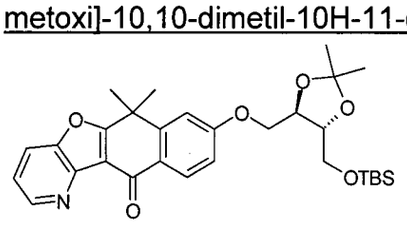
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis Y)

[0974]

[Ejemplo 1139]

Compuesto GT15-6

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilometoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



De la misma manera que el Compuesto A7-1, se sintetizó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-5 y el Compuesto T22-0 (29 mg, 50%).

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

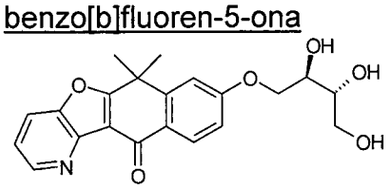
Tiempo de retención de HPLC: 3,64 min (condición de análisis Y)

[0975]

[Ejemplo 1140]

Compuesto GT15-7

10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



A la mezcla de 8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-6, 27 mg), MeOH (0,1 ml) y THF (0,3 ml), se agregó ácido sulfúrico 0,5 N (0,1 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a entre 55 y 60°C durante 4 hs. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El material filtrado se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM : MeOH = 10 : 1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido filtrado y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se combinaron y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (5,4 mg, 28%).

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

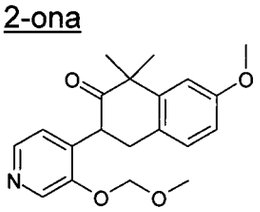
Tiempo de retención de HPLC: 2,02 min (condición de análisis Y)

[0976]

[Ejemplo 1141]

Compuesto GT15-8

7-Metoxi-3-(3-metoximetoxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 924 mg), 4-yodo-3-metoximetoxi-piridina (1 g), t-butóxido de sodio (906 mg), Pd_2dba_3 (173 mg) y S-Phos (185 mg), se agregó tolueno (19 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 2 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (610 mg, 47%).

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

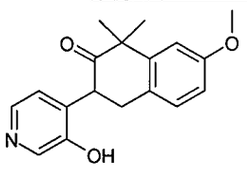
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis Y)

[0977]

[Ejemplo 1142]

Compuesto GT15-9

3-(3-Hidroxi-piridin-4-il)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Una mezcla de 7-metoxi-3-(3-metoximetoxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-8, 430 mg) y solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (5 ml) se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hs. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (280 mg, 75%).

LCMS: m/z 298 $[M+H]^+$

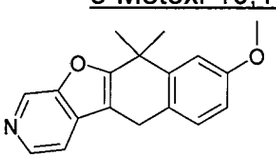
Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis Y)

[0978]

[Ejemplo 1143]

Compuesto GT15-10

8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno



Una mezcla de 3-(3-hidroxi-piridin-4-il)-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto GT15-9, 270 mg) y ácido metansulfónico (1 ml) se agitó y se calentó a 110°C durante 0,5 hs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (110 mg, 43%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

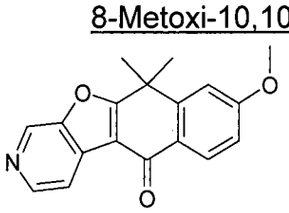
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis Y)

[0979]

[Ejemplo 1144]

Compuesto GT15-11

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Se disolvió 8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno (Compuesto GT15-10, 20 mg) en acetonitrilo (0,2 ml) y agua (0,15 ml), se agregó clorito de sodio (16 mg) y N-hidroxiftalimida (2,3 mg), y la mezcla se agitó a 40°C durante 40 min. A la mezcla de la reacción, se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (12 mg, 57%).

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

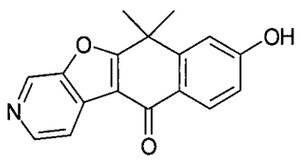
Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis Y)

[0980]

[Ejemplo 1145]

Compuesto GT15-12

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Una solución en DCM (0,34 ml) de 8-metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Compuesto GT15-11, 10 mg) se enfrió a -78°C, se agregó una solución en DCM (0,17 ml) de BBr_3 1,0 M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de la reacción, se agregaron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el sólido obtenido se retiró por filtración. El material filtrado se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. El sólido filtrado y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se combinaron para obtener el compuesto del título (9,5 mg, 99%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

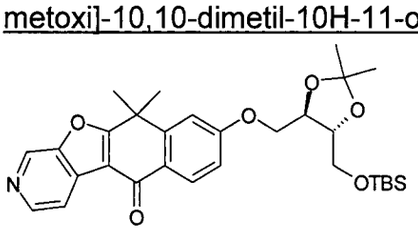
Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min (condición de análisis Y)

[0981]

[Ejemplo 1146]

Compuesto GT15-13

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilometoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-12 y el Compuesto T22-0 (38 mg, 66%).

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

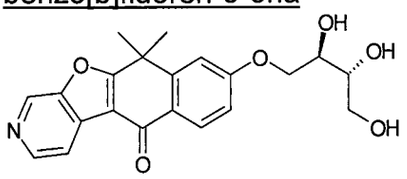
Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis Y)

[0982]

[Ejemplo 1147]

Compuesto GT15-14

10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-13 (2,1 mg, 84%).

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

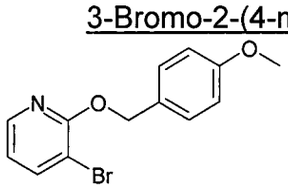
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis Y)

[0983]

[Ejemplo 1148]

Compuesto GT15-15

3-Bromo-2-(4-metoxi-benciloxi)-piridina



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto G15-1, se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-piridin-2-ol (740 mg, 88%).

LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

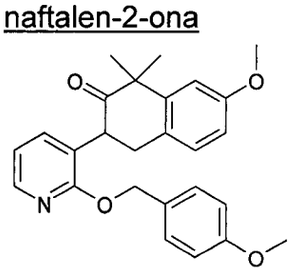
Tiempo de retención de HPLC: 2,86 min (condición de análisis Y)

[0984]

[Ejemplo 1149]

Compuesto GT15-16

7-Metoxi-3-[2-(4-metoxi-benciloxi)-piridin-3-il]-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 845 mg), 3-bromo-2-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (Compuesto GT15-15, 1,46 g), t-butóxido de sodio (597 mg), acetato de paladio (18,6 mg) y ácido tri-tert-butilfosfintetrafluorobórico (21 mg), se agregaron tolueno (10 ml) y THF (2 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 2,5 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (140 mg, 8%).

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

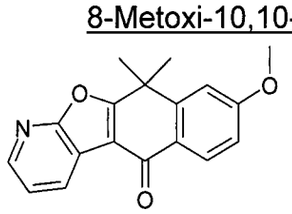
Tiempo de retención de HPLC: 3,50 min (condición de análisis Y)

[0985]

[Ejemplo 1150]

Compuesto GT15-17

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-3, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-16 (49 mg, 52%).

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

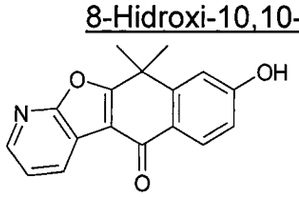
Tiempo de retención de HPLC: 3,39 min (condición de análisis Y)

[0986]

[Ejemplo 1151]

Compuesto GT15-18

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-5, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-17 (6,5 mg, 51%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

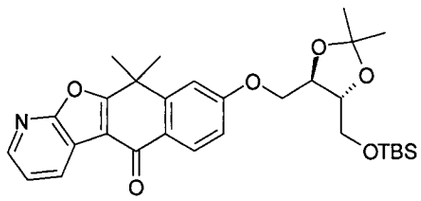
Tiempo de retención de HPLC: 3,10 min (condición de análisis Y)

[0987]

[Ejemplo 1152]

Compuesto GT15-19

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilometoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-18 y el Compuesto T22-0 (4,5 mg, 11%).

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

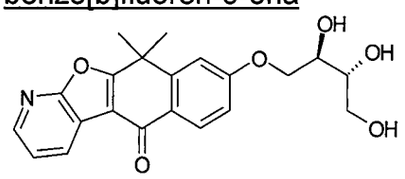
Tiempo de retención de HPLC: 3,88 min (condición de análisis Y)

[0988]

[Ejemplo 1153]

Compuesto GT15-20

10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-19 (7,9 mg, 51%).

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

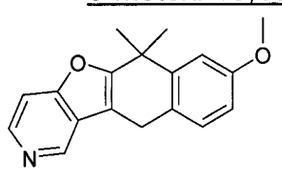
Tiempo de retención de HPLC: 2,57 min (condición de análisis Y)

[0989]

[Ejemplo 1154]

Compuesto GT15-21

8-Metoxi-10,10-dimetil-5,10-dihidro-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoreno



A 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (Compuesto A2, 2,5 g), 3-bromo-4-cloro-piridina (2 g), t-butóxido de sodio (3 g), Pd_2dba_3 (476 mg), y S-Phos (512 mg), se agregó tolueno (20 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (112 mg, 4%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

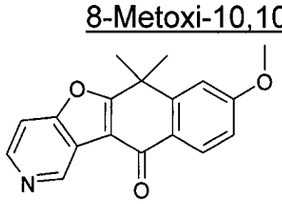
Tiempo de retención de HPLC: 2,46 min (condición de análisis Y)

[0990]

[Ejemplo 1155]

Compuesto GT15-22

8-Metoxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-3, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-21 (49 mg, 52%).

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis Y)

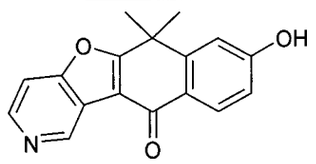
642
602

[0991]

[Ejemplo 1156]

Compuesto GT15-23

8-Hidroxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-12, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-22 (110 mg, 77%).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

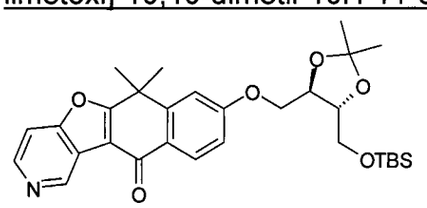
Tiempo de retención de HPLC: 1,95 min (condición de análisis Y)

[0992]

[Ejemplo 1157]

Compuesto GT15-24

8-[(4R,5R)-5-(Tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-1, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-23 y el Compuesto T22-0 (38 mg, 49%).

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

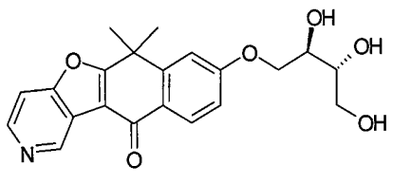
Tiempo de retención de HPLC: 3,40 min (condición de análisis Y)

[0993]

[Ejemplo 1158]

Compuesto GT15-25

10,10-Dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT15-7, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT15-24 (17 mg, 72%).

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

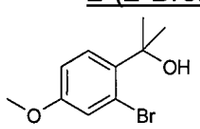
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis Y)

[0994]

[Ejemplo 1159]

Compuesto GT16-1

2-(2-Bromo-4-metoxi-fenil)-propan-2-ol



A la mezcla de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)-etanona (300 mg) disuelta en THF (3 ml), se agregó MeMgBr (3 M THF solución, 0,52 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 hs. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (220 mg, 69%).

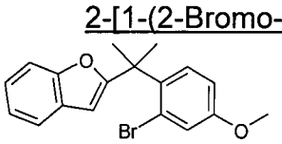
RMN ^1H ($CDCL_3$) δ : 7. 55(1 H, d), 7. 14(1 H, d), 6. 83(1 H, dd), 3. 79(3 H, s), 2. 72(1 H, s), 1. 73(6 H, s)

[0995]

[Ejemplo 1160]

Compuesto GT16-2

2-[1-(2-Bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano



Una mezcla que contenía 2-(2-bromo-4-metoxifenil)-propan-2-ol (100 mg), 2,3-benzofurano (0,19 ml) y ácido polifosfórico (1 g) se agitó y se calentó a 90°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con DCM. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM/hexano) para obtener el compuesto del título (143 mg, 51%).

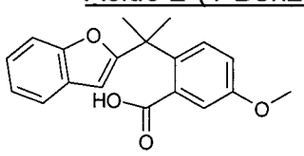
RMN ^{1}H ($CDCL_3$) δ : 7. 4-7. 5(1 H, m), 7. 3-7. 4(2 H, m), 7. 1-7. 25(3 H, m), 6. 87(1 H, dd), 6. 42(1 H, s) 3. 79(3 H, s), 1. 84(6 H, s)

[0996]

[Ejemplo 1161]

Compuesto GT16-3

Ácido 2-(1-Benzofuran-2-il-1-metil-etil)-5-metoxi-benzoico



A la mezcla que contenía 2-[1-(2-bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano (140 mg) y THF (2 ml), se agregó n-butillitio (2,5 M solución, 0,17 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se burbujeó con dióxido de carbono gaseoso durante 15 min. Luego, la mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (68 mg, 54%).

LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

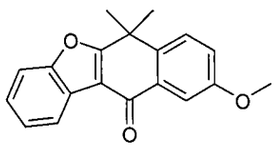
Tiempo de retención de HPLC: 2,92 min (condición de análisis Y)

[0997]

[Ejemplo 1162]

Compuesto GT16-4

9-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A una solución en DCM (1 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-1-metiletil)-5-metoxibenzoico (63 mg), se agregó anhídrido trifluoroacético (0,03 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción luego se agregó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM) para obtener el compuesto del título (50 mg, 84%).

LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

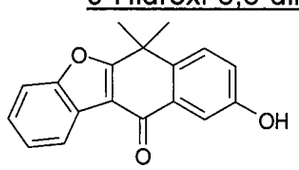
Tiempo de retención de HPLC: 3,49 min (condición de análisis Y)

[0998]

[Ejemplo 1163]

Compuesto GT16-5

9-Hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A6, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-4.

LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

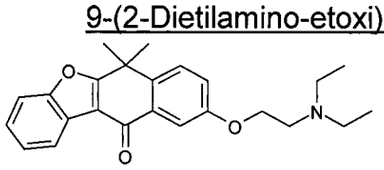
Tiempo de retención de HPLC: 3,05 min (condición de análisis Y)

[0999]

[Ejemplo 1164]

Compuesto GT16-6

9-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-5.

LCMS: m/z 378 $[M+H]^+$

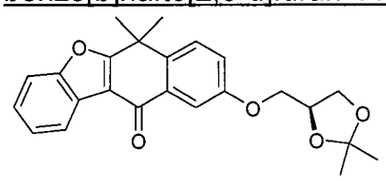
Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis Y)

[1000]

[Ejemplo 1165]

Compuesto GT16-7

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-17, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-5 y (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metiléster de ácido toluen-4-sulfónico.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

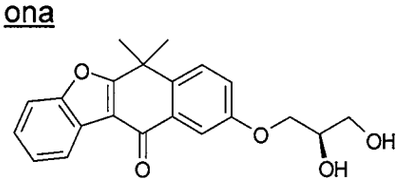
Tiempo de retención de HPLC: 3,22 min (condición de análisis Y)

[1001]

[Ejemplo 1166]

Compuesto GT16-8

9-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto A7-14-2, se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-7.

LCMS: m/z 353 $[M+H]^+$

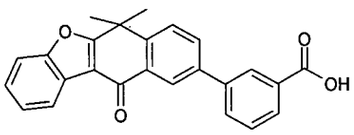
Tiempo de retención de HPLC: 2,83 min (condición de análisis Y)

[1002]

[Ejemplo 1167]

Compuesto GT16-9

Ácido 3-(6,6-Dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-9-il)-benzoico



De la misma manera que el Compuesto GT9-2, se sintetizó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-5.

LCMS: m/z 383 $[M+H]^+$

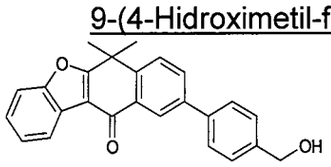
Tiempo de retención de HPLC: 7,11 min (condición de análisis H)

[1003]

[Ejemplo 1168]

Compuesto GT16-10

9-(4-Hidroximetil-fenil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto GT9-2, se sintetizó el compuesto del título a partir del Compuesto GT16-5.

LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 6,97 min (condición de análisis H)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 39 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. Específicamente, el Compuesto GT17-1 se preparó a partir de 8-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H naftalen-2-ona y bromofenol siguiendo el método utilizado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12. El compuesto GT17-1 se desmetiló de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6, y así se preparó 7-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. El compuesto hidroxi resultante se sometió a alquilación de acuerdo con el método utilizado para la preparación de A7-1, o la reacción de Mitsunobu utilizada para la preparación del Compuesto A7-17 para introducir una cadena lateral correspondiente o un equivalente sintético de la misma. Luego, de ser necesario, se llevó a cabo una modificación de grupo funcional para preparar el Compuesto GT17-2 y el Compuesto GT17-3.

[Tabla 39]

Ejemplo Nro.	Comp. No_	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z

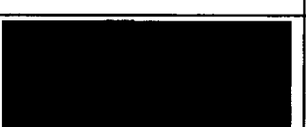
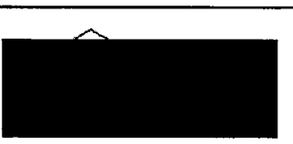
1169	GT17-1		7-Metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	13,42	293,0
1170	GT17-2		7-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	9,92	378,0
1171	GT17-3		7-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	11,68	353,0

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 40 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo.

Usando el método utilizado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12, se preparó el Compuesto GT18-1 a partir del Compuesto M1 y bromofenol. Además, de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6, el Compuesto GT18-1 se desmetiló para preparar 8-hidroxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentan]-11-ona, a la que luego se introdujo una cadena lateral de acuerdo con la alquilación que se usa para la preparación del Compuesto A7-1. Así se preparó el Compuesto GT18-2.

Los siguientes compuestos espiro se prepararon a partir de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y el dibromuro correspondiente de la misma manera que se ha descrito.

[Tabla 40]

Ejemplo Nro.	**Comp. No_**	**Estructura**	**Nombre del compuesto**	**CONDICIÓN HPLC**	**Tiempo de retención**	**m/z**
1172	GT18-1		8-metoxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentan]-11-ona	Y	10,00	319,0
1173	GT18-2		8-(2-dietilamino-etoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentan]-11-ona	C	2,19	404,0
1174	GT18-3		8-(2-dietilamino-etoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclohexan]-11-ona	C	3,28	418,2
1175	GT18-4		8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxibutoxi)-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclohexan]-11-ona	A	2,26	423,2

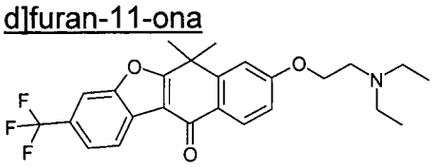
1176	GT18-5	[redacted]	8-metoxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclobutan]-11-ona	Y	9,00	305,0
1177	GT18-6	[redacted]	8-(2-dietilamino-etoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,4'-piran]-11-ona	B	4,05	420,3

[1004]

[Ejemplo 1178]

Compuesto GT19-1

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-6H-benzo[B]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De acuerdo con el método que se ha descrito, la preparación se llevó a cabo usando 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H naftalen-2-ona y 2-bromo-5-trifluorofenol.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

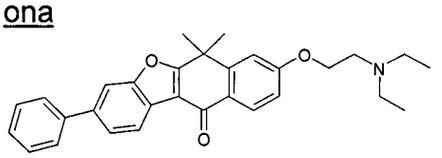
Tiempo de retención de HPLC: 3,25 min (condición de análisis C)

[1005]

[Ejemplo 1179]

Compuesto GT19-2

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-fenil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Llevando a cabo un acoplamiento de Suzuki del Compuesto GT23-5 y un ácido borónico correspondiente de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto GT9-2, se preparó el compuesto del título.

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

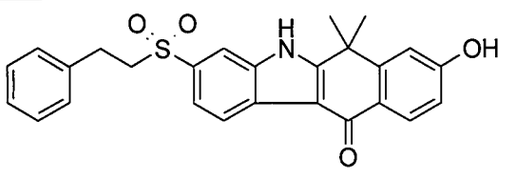
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis F)

[1006]

[Ejemplo 1180]

Compuesto GT20-1

8-Hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etansulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (72,2 mg, 0,203 mmol), 2-feniletantiol (0,0297 ml, 0,221 mmol), Pd_2dba_3 (9,3 mg, 0,0102 mmol), Xantphos (11,6 mg, 0,020 mmol) y etildiisopropilamina (0,068 ml, 0,40 mmol) en dioxano (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla para dar una suspensión, que luego se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los residuos resultantes se disolvieron en THF (4 ml), y al líquido sobrenadante (2 ml) se agregó agua (1 ml) y OXONA (99 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (37,1 mg).

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis F)

[1007]

[Ejemplo 1181]

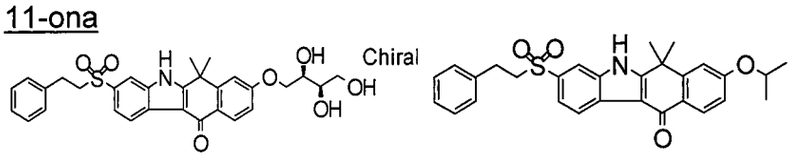
Compuesto GT20-2

6,6-Dimetil-3-(2-fenil-etansulfonil)-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona y

Compuesto GT20-3

651
611

8-Isopropoxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etansulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 8-Hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etansulfonil)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30 mg, 0,0673 mmol), [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]metanol (22,3 mg, 0,0808 mmol), y PPh_3 (23 mg, 0,0875 mmol) en THF (0,5 ml), se agregó DIAD (0,0169 ml, 0,0808 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Luego de enfriar, la solución de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los residuos resultantes se disolvieron en THF (0,4 ml) y agua (0,13 ml), se agregó ácido sulfónico de alcanfor (28,1 mg, 0,121 mmol), y luego se sometió a irradiación de microondas a 80°C durante 15 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrocarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de capa delgada (MeOH/DCM) para obtener el Compuesto GT20-2 (10,5 mg) y el Compuesto GT20-3 (2,4 mg).

Compuesto GT20-2

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,20 min (condición de análisis F)

Compuesto GT20-3

LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

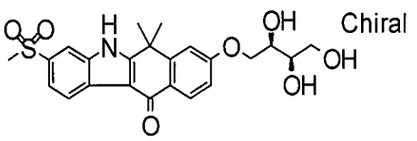
Tiempo de retención de HPLC: 3,13 min (condición de análisis F)

[1008]

[Ejemplo 1182]

Compuesto GT20-4

3-Metansulfonil-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Una solución en DMA (0,6 ml) que contenía el Compuesto GT23-2 (59,6 mg, 0,167 mmol), metantiolato de sodio (77 mg, 1,10 mmol), Pd_2dba_3 (23,7 mg, 0,0259 mmol) y Xantphos (29,7 mg, 0,0513 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se particionó entre solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y MeOH/DCM). Los sólidos resultantes se disolvieron en THF (1 ml) y agua (0,5 ml), y luego se le agregó OXONA (101,4 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. La solución de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se suspendieron y se lavó con MTBE. El sólido resultante se disolvió en THF (0,4 ml), y se agregó PPh_3 (37 mg, 0,141 mmol), [(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (39,0 mg, 0,141 mmol) y DEAD (solución en tolueno 2,2 M, 0,064 ml, 0,141 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (MeOH/DCM). El producto obtenido se disolvió en THF (0,25 ml) y MeOH (0,05 ml), se agregó ácido sulfúrico 0,5 M (0,1 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 hs. Luego de enfriar, a la mezcla se agregó éter dietílico y hidrocarbonato de sodio (13 mg, 0,15 mmol). La fase acuosa separada se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se suspendió y se purificó con MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10,4 mg, 14%).

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

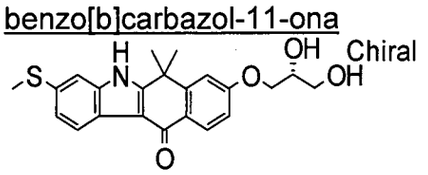
Tiempo de retención de HPLC: 1,71 min (condición de análisis F)

[1009]

[Ejemplo 1183]

Compuesto GT20-5

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-metilsulfanil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (47,3 mg, 0,101 mmol), metantiolato de sodio (34,6 mg, 0,493 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,1 mg, 0,0413 mmol), y Xantphos (17,9 mg, 0,0309 mmol) en DMA (0,5 ml) y se sometió a irradiación de microondas a 200°C durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. El resultado se particionó entre solución acuosa de fosfato diácido de potasio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de capa delgada (acetato de etilo/ DCM). El sólido resultante se disolvió en THF (0,23 ml) y MeOH (0,06 ml), y luego se le agregó ácido sulfúrico 0,5 M (0,12 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 hs. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico y se neutralizó con hidrocarbonato de sodio (15,5 mg, 0,185 mmol). Luego, la solución se particionó entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se agregaron sobre éter dietílico. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15,8 mg, 39%).

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

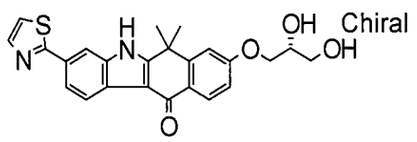
Tiempo de retención de HPLC: 4,46 min (condición de análisis H)

[1010]

[Ejemplo 1184]

Compuesto GT20-5

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-2-il-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Se disolvieron 3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona (47 mg, 0,10 mmol), bis (pinacolato)diboro (33 mg, 0,13 mmol), Pd $(dppf)_2Cl_2$ · DCM (8,2 mg, 0,010 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 0,3 mmol) en dioxano (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El resultado se particionó entre solución acuosa de fosfato diácido de potasio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30,2 mg). El producto (11 mg) se disolvió en DMA (0,4 ml), se agregó 2-bromotiazol (0,0038 ml, 0,0428 mmol), Pd $(PPh_3)_4$ (5,3 mg, 0,00459 mmol), fosfato de potasio (27,4 mg, 0,129 mmol) y agua (0,1 ml), y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 7 min bajo una atmósfera de nitrógeno. El resultado se particionó entre solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de capa delgada (MeOH/DCM). El sólido resultante se disolvió en MeOH (1 ml), y luego se le agregó HCl 1 N (3 gotas). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 hs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y los residuos obtenidos de la misma se suspendieron y se lavó con DCM/hexano (2/1) seguido por el secado para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (8,7 mg).

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,76 min (condición de análisis A)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 41 se sintetizaron también de la misma manera.

[Tabla 41]

Ejemplo Nro.	Comp. No_	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de	m/z

					retención	
1185	GT20-6	[redacted]	8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(1-metoximetil-1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,63	462,0
1186	GT20-7	[redacted]	8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,45	418,5

[1011]

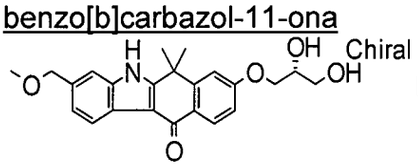
[Ejemplo 1187]

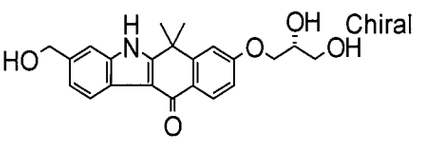
Compuesto GT20-8

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-metoximetil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona y

Compuesto GT20-9

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-hidroximetil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona





Se disolvieron 3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[b]carbazol-11-ona (200,2 mg, 0,426 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,0848 mmol), hexacarbonilo molibdeno (115,5 mg, 0,438 mmol) y tris(o-tolil)fosfina (52,5 mg, 0,172 mmol) en THF (1,3 ml) y etanol (0,075 ml), se agregó DBU (0,195 ml), y se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 15 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción resultante solución se particionó entre solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en etanol (10 ml) y THF (3 ml), se agregó KOH 2N (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs, a 50°C durante la noche y a 70°C durante 2 hs. La solución de reacción se particionó entre solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se suspendieron y se purificó con MTBE/hexano (1/1) (155,4 mg). A la solución en THF (1,5 ml) del producto (109 mg) se agregó TEA (0,052 ml, 0,373 mmol) y cloroformato de etilo (0,029 ml, 0,303 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 hs. Luego, se agregaron a la mezcla etanol (1 ml) y borhidruro de sodio (75,7 mg, 2,0 mmol), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. La solución de reacción se particionó entre solución acuosa de ácido dihidrofosfórico potásico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (MeOH/DCM) (35,2 mg). El sólido así obtenido (9,6 mg) se disolvió en MeOH (1 ml), se agregó HCl 1 N (3 gotas), y la mezcla se agitó a 60°C durante 90 min. Luego de enfriar y concentrar bajo presión reducida, el resultado se purificó mediante TLC (MeOH/DCM) para obtener el Compuesto GT20-8 (6,2 mg, sólido blanco) y el Compuesto GT20-9 (4,3 mg, sólido blanco).

Compuesto GT20-8

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,66 min (condición de análisis A)

Compuesto GT20-9

LCMS: m/z 382 $[M+H]^+$

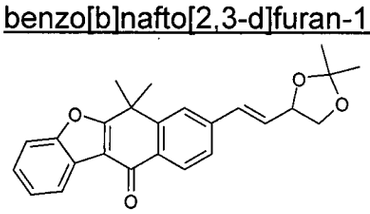
Tiempo de retención de HPLC: 1,37 min (condición de análisis A)

[1012]

[Ejemplo 1188]

Compuesto GT21-1

8-[(E)-2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A la solución de DMF (4 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iléster de ácido trifluorometansulfónico (300 mg), 2,2-

dimetil-4-vinil-[1,3]dioxolano (469 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (103 mg), se agregó bicarbonato de sodio (184 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (130 mg, 46%).

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

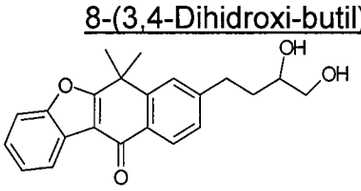
Tiempo de retención de HPLC: 3,28 min (condición de análisis Y)

[1013]

[Ejemplo 1189]

Compuesto GT21-2

8-(3,4-Dihidroxi-butil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A la solución de MeOH (5 ml) de 8-[(E)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (125 mg), se agregó Pd al 10%-C (25 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante HPLC para obtener el compuesto del título (35 mg, 31%).

LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

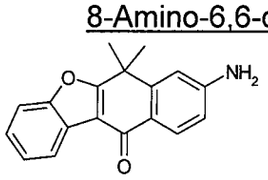
Tiempo de retención de HPLC: 1,79 min (condición de análisis Y)

[1014]

[Ejemplo 1190]

Compuesto GT21-3

8-Amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Al 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iléster de ácido trifluorometansulfónico (100 mg), benzhidrilidenamina (0,05 ml), carbonato de cesio (110 mg), acetato de paladio (2 mg) y BINAP (7 mg), se agregó THF (2 ml). La mezcla se agitó y se calentó at 65°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (16 mg, 23%).

LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

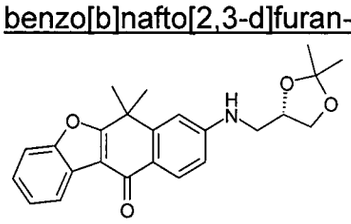
Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis Y)

[1015]

[Ejemplo 1191]

Compuesto GT21-4

8-[((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metil)-amino]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



La mezcla que contenía 8-amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (50 mg), (R)-4-yodometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (104 mg), carbonato de potasio (150 mg) y DMF (2 ml) se agitó y se calentó a 160°C durante 2 días bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Al compuesto (71 mg) así obtenido, se agregaron THF (1 ml) y ácido clorhídrico conc. (8 gotas) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión

reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (34 mg, 51%).

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

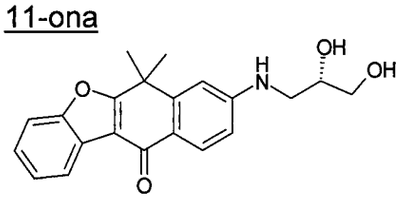
Tiempo de retención de HPLC: 3,11 min (condición de análisis Y)

[1016]

[Ejemplo 1192]

Compuesto GT21-5

8-((S)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto A7-14-2, el Compuesto GT21-4 se desprotegió para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

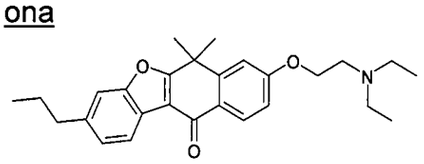
Tiempo de retención de HPLC: 2,26 min (condición de análisis Y)

[1017]

[Ejemplo 1193]

Compuesto GT22-1

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-3-propil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A la mezcla de 8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-iléster del ácido trifluoro-metansulfónico (15 mg), que había sido obtenido de la misma manera que el Compuesto A7-25, se agregaron tris(1-metil-3-oxo-1-buteniloxi) hierro (III) (1 mg), NMP (0,3 ml) y THF (0,3 ml), n-PrMgBr (0,88 M, THF solución, 0,291 ml) y cloruro de cinc (solución 0,5 M de THF, 0,114 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró

bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4,5 mg, 38%).

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

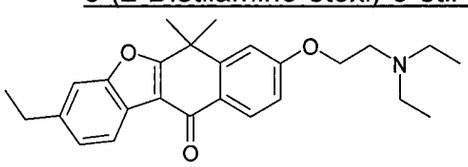
Tiempo de retención de HPLC: 5,77 min (condición de análisis H)

[1018]

[Ejemplo 1194]

Compuesto GT22-2

8-(2-Dietilamino-etoxi)-3-etil-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto GT22-2, se sintetizó el compuesto del título.

LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

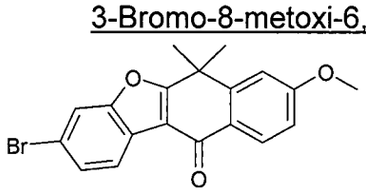
Tiempo de retención de HPLC: 5,12 min (condición de análisis B)

[1019]

[Ejemplo 1195]

Compuesto GT23-1

3-Bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Se mezcló 8-Metoxi-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (10,3 mg), que se había sintetizado a partir del Compuesto Z12 bajo las mismas condiciones que el método para sintetizar el Compuesto GT20-5, con bromuro de cobre (II) (16,5 mg), MeOH (0,5 ml) y agua (0,25 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 2 hs. Se agregó DCM a la solución de reacción para extracción. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (9,4 mg).

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

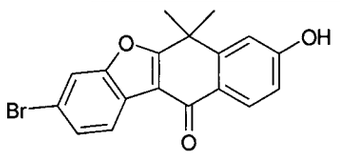
Tiempo de retención de HPLC: 7,55 min (condición de análisis B)

[1020]

[Ejemplo 1196]

Compuesto GT23-2

3-Bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto GT15-5, 3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona se desprotegió para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis A)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 42 se sintetizaron a partir del Compuesto GT23-2 de acuerdo con el método indicado en la Tabla.

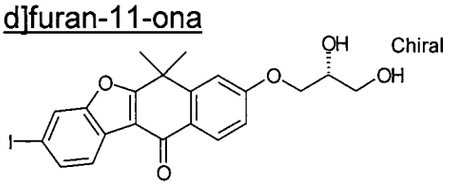
[Tabla 42]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z	Método
1187	GT23-3		3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,30	461,0	T22-1-1 T22-2
1198	GT23-4		3-Bromo-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	5,42	431,0	A7-14_1 A7-14-
1199	GT23-s		3-Bromo-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,5-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,37	456,0	A7-17

[Ejemplo 1200]

Compuesto GT24-1

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-yodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (15 mg, 0,032 mmol), se agregaron CuI (6,2 mg, 0,032 mmol), NaI (9,6 mg, 0,064 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,01 ml) y la mezcla se agitó durante 48 hs bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi)-3-yodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (16 mg, 97%), que luego se desprotegió de acuerdo con el método de A-14-2 para dar el compuesto del título.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

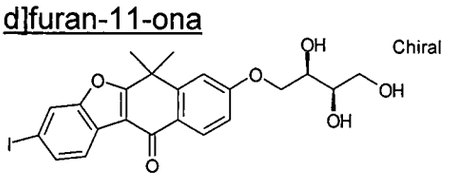
Tiempo de retención de HPLC: 4,26 min (condición de análisis A)

[1021]

[Ejemplo 1201]

Compuesto GT24-2

3-yodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



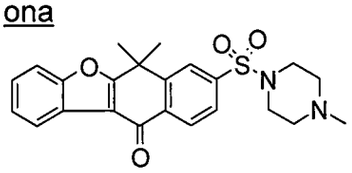
De la misma manera que el Compuesto GT24-1, 3-yodo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona se sintetizó a partir de 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo metoxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Luego, de acuerdo a el mismo método que para el Compuesto T22-2, se llevó a cabo la desprotección para obtener el compuesto del título.

[1022]

[Ejemplo 1202]

Compuesto GT25-1

6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



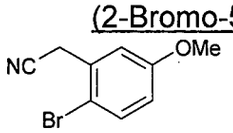
Usando el método para preparar el Compuesto B1, se preparó 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iléster de ácido trifluorometansulfónico a partir de 8-hidroxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Este éster de ácido trifluorometansulfónico (205 mg), (2R)-1-[(1R)-1-[bis (1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclohexilfosfino)ferrocen (13 mg), acetato de paladio (6 mg), 2-trimetilsilanil-etantiol (90 μL) y carbonato de potasio (85 mg) se hicieron reaccionar en DME para obtener un producto (120 mg). A la solución de alcohol bencílico (90 μL) del producto (50 mg), se agregó solución en DCM de N-clorosuccinimida (90 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. A la solución en DCM del sólido blanco así obtenido, se agregó N-metilpiperazina (10 μL) y la mezcla se agitó. Los residuos obtenidos luego de eliminar el solvente mediante destilación se purificaron mediante TLC para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg).

[1023]

[Ejemplo 1203]

Compuesto GT26-1

(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-acetonitrilo



A la solución en THF (1000 ml) de metiléster del ácido 2-bromo-5-metoxi-benzoico (20 g, 81,6 mmol), se agregó la suspensión en THF (50 ml) de LAH (4,07 g, 102 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 30 min bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se particionó entre solución acuosa

saturada de Na_2SO_4 y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró bajo presión reducida. Los residuos resultantes se disolvieron en DCM (200 ml), y se agregó TEA (12,51 ml, 89,76 mmol) y MsCl (6,63 ml, 85,68 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó en orden con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera saturada. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en DMF (100 ml), y se agregó solución en DMF (500 ml) de NaCN (40 g, 81,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 2 hs bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con éter, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para obtener el compuesto del título (12,1 g, 67%).

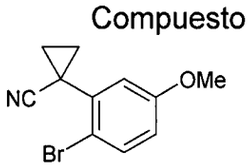
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3. 82 (s, 3 H), 6. 77(d, 1 H), 7. 07 (s, 1 H), 7. 47 (d, 1 H)

[1024]

[Ejemplo 1204]

1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonitrilo

Compuesto GT26-2



Se disolvió 2-Bromo-5-metoxi-fenil)-acetonitrilo (12,2 g, 53,97 mmol) en tolueno (50 ml), y se agregó bromuro de tetrametilamonio (3,55 g, 10,79 mmol), dibromoetano (7,05 ml, 80,95 mmol) y solución acuosa al 50% de NaOH (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hs. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11,18 g, 82%).

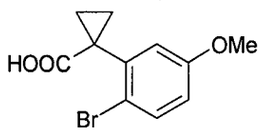
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1. 33 (t, 1 H), 1. 76 (t, 1 H), 3. 79 (s, 3 H), 6. 75-6. 79(m, 1 H), 6. 89 (d, 1 H), 7. 47 (d, 1 H)

[1025]

[Ejemplo 1205]

Ácido 1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropancarboxílico

Compuesto GT26-3



Se disolvió 1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonitrilo (3,0 g, 11,9 mmol) en etilenglicol (30 ml). Luego de agregar KOH (2,1 g, 33,3 mmol) a la mezcla, la mezcla se agitó y se calentó a 180°C durante 7 hs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se le agregó HCl 1 N (90 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (12,3 g, 72%).

LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

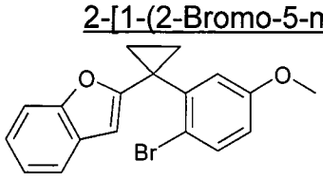
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis Y)

[1026]

[Ejemplo 1206]

Compuesto GT26-4

2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano



A la solución en DCM (6 ml) de ácido 1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropancarboxílico (0,3 g, 1,1 mmol), se agregaron DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,23 ml, 2,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. Los residuos obtenidos a partir de la solución de reacción luego de la concentración bajo presión reducida se disolvieron en tolueno (6 ml), se agregó bromuro de (2-hidroxibencil)trifenilfosfonio (0,605 g, 1,32 mmol) y TEA (0,46 ml, 3,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó y se calentó a

100°C durante la noche. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (hexano : DCM) para obtener el compuesto del título (0,309 g, 81%).

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

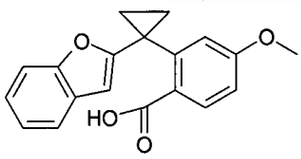
Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis Y)

[1027]

[Ejemplo 1207]

Compuesto GT26-5

Ácido 2-(1-Benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metoxi-benzoico



A la solución en THF (3 ml) de 2-[1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano (0,259 g, 0,75 mmol), se agregó n-BuLi a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. Luego, la mezcla se burbujeó con dióxido de carbono gas. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (DCM : MeOH) para obtener el compuesto del título (0,163 g, 70%).

LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

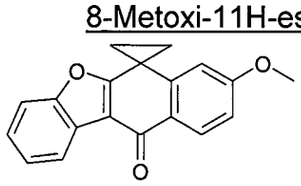
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis Y)

[1028]

[Ejemplo 1208]

Compuesto GT26-6

8-Metoxi-11H-espiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona



A la solución en DCM (10 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metoxi-benzoico (1,0 g, 3,24 mmol), se agregó anhidrido de ácido trifluoroacético (0,45 ml, 3,24 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, a -50°C durante 10 min, y a -30°C durante 20 min. Luego, a la mezcla se agregó agua y se

extrajo con DCM. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se lavaron con DCM y hexano para obtener el compuesto del título (0,163 g, 70%).

LCMS: m/z 291 $[M+H]^+$

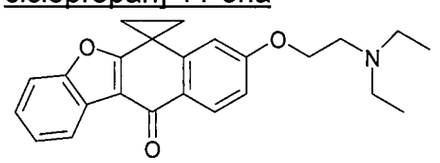
Tiempo de retención de HPLC: 2,90 min (condición de análisis Y)

[1029]

[Ejemplo 1209]

Compuesto GT26-7

8-(2-(Dietilamino)etoxi)-11H-espiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona



De la misma manera que el Compuesto A6 y el Compuesto A7-17, se obtuvo el compuesto del título a partir de 8-metoxi-11H-espiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona.

LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

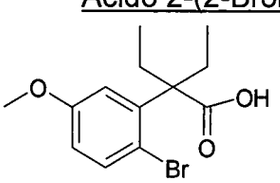
Tiempo de retención de HPLC: 1,65 min (condición de análisis Y)

[1030]

[Ejemplo 1210]

Compuesto GT27-1

Ácido 2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



Se disolvió metiléster del ácido (2-Bromo-5-metoxi-fenil) acético (3,51 g, 13,5 mmol) en DMF (4,5 ml), y se le agregó NaH (2,1 g, 67,7 mmol). Luego, se agregaron a la mezcla 15-crown-5 (1,38 ml, 6,8 mmol) y EtI (5,5 ml, 67,7 mmol) y se enfrió a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (hexano-acetato de

etilo). Luego, el resultado se disolvió en etanol (80 ml) y agua (80 ml), se agregó KOH (91 g), y se agitó a 140°C. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Luego de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo el producto buscado (10,62 g, 78%).

LCMS: m/z 301 $[M+H]^+$

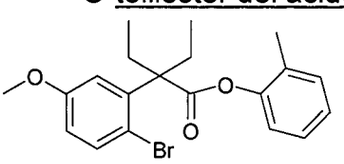
Tiempo de retención de HPLC: 3,07 min (condición de análisis Y)

[1031]

[Ejemplo 1211]

Compuesto GT27-2

O-toliléster del ácido 2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



El Compuesto GT27-1 (0,5 g, 1,66 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se agregó DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,32 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 hs. La mezcla de reacción obtenida luego de la concentración bajo presión reducida se disolvió en tolueno (5 ml), se agregó DMAP (406 mg, 3,32 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, y salmuera saturada. Los residuos obtenidos luego de la concentración bajo presión reducida se purificaron mediante columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto buscado (0,36 g, 86%).

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

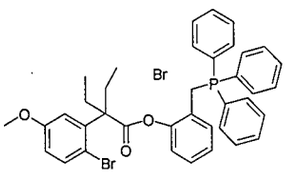
Tiempo de retención de HPLC: 3,03 min (condición de análisis Y)

[1032]

[Ejemplo 1212]

Compuesto GT27-3

Sal bromato del 2-[(trifenil-fosfanil)-metil]-feniléster del ácido 2-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-2-etil-butírico



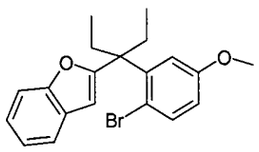
El Compuesto GT27-2 (0,118 g, 0,302 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (3 ml), se agregó N-bromosuccinimida (54 mg, 0,302 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano). El producto se disolvió en tolueno (3 ml), se agregó PPh_3 (77 mg, 0,302 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto buscado (130 mg, 57%).

[1033]

[Ejemplo 1213]

Compuesto GT27-4

2-[1-(2-Bromo-5-metoxi-fenil)-1-etil-propil]-benzofurano



A la solución de tolueno (3 ml) del Compuesto GT27-3 (0,14 g, 0,137 mmol), se agregó solución en tolueno (0,16 ml, 0,164 mmol) de LiHMDS 1M. La mezcla se calentó y se agitó durante 4 hs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y los residuos resultantes se purificaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano) para obtener el compuesto del título (28 mg, 35%).

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

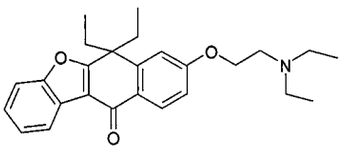
Tiempo de retención de HPLC: 2,73 min (condición de análisis Y)

[1034]

[Ejemplo 1214]

Compuesto GT27-5

8-(2-Dietilamino-etoxi)-6,6-dietil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto A7-17, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto GT27-4.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

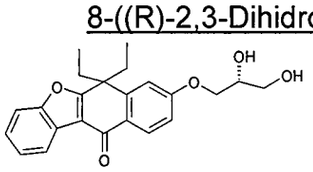
Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min (condición de análisis Y)

[1035]

[Ejemplo 1215]

Compuesto GT27-6

8-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-6,6-dietil-6H benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De la misma manera que el Compuesto A7-14-1 y el Compuesto A7-14-2, se obtuvo el compuesto del título a partir del Compuesto GT27-4.

LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis Y)

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla 43 se sintetizaron de acuerdo con el método indicado más abajo. De acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto Z10, Z11 y Z12, se preparó 3-cloro-8-metoxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona a partir del Compuesto A2 y 2-bromo-5-clorofenol. Luego, se llevó a cabo la desmetilación de acuerdo con el método utilizado para la preparación del Compuesto A6, y así se obtuvo 3-cloro-8-hidroxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Luego, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu que se usa para la preparación del Compuesto A7-1 o el método de alquilación utilizado para la preparación de A7-17, se introdujo una cadena lateral correspondiente y, de ser necesario, se llevó a cabo una modificación de grupo funcional como por ejemplo desprotección, etc. para preparar los compuestos listados a continuación.

[Tabla 43]

Ejemplo Nro.	Comp. Nro.	Estructura	Nombre del compuesto	CONDICIÓN HPLC	Tiempo de retención	m/z

1216	GT28-1		3-Cloro-8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,52	412,0
1217	GT28-2		3-Cloro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,39	417,0
1218	GT28-3		3-Cloro-8-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,77	387,0

[1036]

Métodos de pruebas farmacológicas

1. Actividad de inhibición de la enzima ALK

La actividad inhibidora de ALK se midió estudiando la actividad de inhibición de la fosforilación por el péptido biotinilado (EGPWLEEEEEAYGWMDF). Para la detección de la fosforilación del péptido biotinilado, se realizó una medición de fluorescencia de resolución temporal usando un anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con criptato de europio y estreptavidina conjugada con XL665, es decir, un derivado de aloficocianina. La concentración inhibidora del 50% (es decir, el valor de IC50) se calculó a partir del índice de inhibición en comparación con el grupo control que no comprende un compuesto de prueba,.

2. Medición de la actividad inhibidora del crecimiento de células Karpas-299

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie con dimetilsulfóxido, diluido además con solución amortiguadora salina fosfato que está libre de Ca2+, Mg2+ (dilución x 50), y se tomaron alícuotas de 10 μl de la solución resultante en una placa de 96 cavidades. Se preparó la línea celular KARPAS-299 de linfoma humano en medio RPMI-1640 al cual se había agregado suero fetal bovino 10% para obtener una suspensión celular con una densidad celular de 10,000 células/190 μl. La suspensión celular resultante se dividió en alícuotas que luego se aplicaron en la placa (190 μl por cavidad) a la cual ya se había agregado el compuesto de prueba, y la placa se mantuvo en un incubador con 5% de dióxido de carbono gaseoso a 37°C. Después de 96 horas, se agregaron 10 μl de WST-8

(provisto por Dojindo Laboratories) a cada cavidad, y posteriormente se midió la absorbancia a 450 nm. La concentración inhibidora del 50% de crecimiento (es decir, el valor de IC50) para el compuesto de prueba se calculó a partir del índice de inhibición del crecimiento celular obtenido con la adición de un compuesto de prueba en comparación con el grupo control sin dicha adición. Los resultados se resumen en las Tablas 44-49.

[Tabla 44]

Ejemplos	**IC_{50} de la actividad inhibidora de ALK (μM)**	**IC_{50} de la actividad inhibidora del crecimiento de células Karpas-299 (μM)**
123 (Compuesto B2-27)	0,00228	0,0138
177 (Compuesto B4-7)	0,00084	0,0105
178 (Compuesto B4-8)	0,00153	0,0214
304 (Compuesto F5-11)	0,00081	0,0061
338 (Compuesto F5-43)	0,00032	0,0086
341 (Compuesto F5-46)	0,01056	0,0289
364 (Compuesto F6-18)	0,00177	0,0231
366 (Compuesto F6-20)	0,0053	0,0093
372 (Compuesto G6)	0,03074	0,1682
380 (Compuesto H6-2)	0,00053	0,0062
429 (Compuesto J7-10-2)	0,00083	0,0303
543 (Compuesto O8-5)	0,00032	0,03
550 (Compuesto O9-7)	0,00090	0,0044
735 (Compuesto Z7)	0,09385	1,1924
516 (Compuesto N6-2)	0,003906748	0,0248
725 (Compuesto X5)	0,687683357	2,8765
882 (Compuesto AZ7-10)	0,000493765	0,005769
916 (Compuesto DZ7-1)	0,001836659	0,357381
937 (Compuesto EZ9-3)	0,006473484	0,056914
939 (Compuesto EZ9-5)	0,399865279	13,421227
1175 (Compuesto GT18-4)	0,093	2,012

[Tabla 45]

N° ejemplo	**Compuesto**	**IC_{50} de la Actividad inhibidora de ALK (μM)**
13	A7-1	0,052707597
14	A7-2	0,006159417
38	A7-20	0,026183852
39	A7-21	0,017713716
40	A7-22	0,030434111
41	A7-23	0,029469872
45	A8-2	0,008009528
47	A8-4	0,010253392
51	A8-6-3	0,097920152
52	A8-7	0,045959643
55	A8-10	0,00673264
57	A8-12	0,003594618
63	A8-18	0,016005139
65	A8-20	0,0029
67	A9-1	0,004943
70	A9-3-2	0,007649647

73	A9-6-2	0,001398207
74	A9-7	0,0034607
76	A9-9	0,017148495
78	A9-11	0,051123952
79	A9-12	0,017501168
83	A9-15-2	0,0035
84	A9-16	0,08468
90	B2-1	0,033572
100	B2-9	0,016225317
101	B2-10	0,039433518
102	B2-11	0,072607257
104	B2-13	0,001681324
109	B2-16-3	0,000980809
117	B2-23	0,005436966
118	B2-24	0,014834642
122	B2-26-2	0,007278245
124	B2-28	0,059632226
128	B3-2-2	0,003183521
130	B3-4	0,063798146
135	B3-9	0,01492317
137	B3-11	0,071084446
141	B3-14	0,011893599
142	B3-15	0,030133825
143	B3-16	0,027324427
146	B3-19	0,010369469
147	B3-20	0,026851192
149	B3-22	0,272356381
150	B3-23	0,023088404
151	B3-24	0,003610645
157	B3-27-2	0,002114607
158	B3-28	0,042375341
159	B3-29	0,006002322
165	B3-34	0,006783031
166	B3-35	0,003473067
168	B3-37	0,011859342
179	B4-9	0,002000975
187	CC4-2	0,096115639
189	C1-1	0,051102036
206	C4-9	0,005101172
210	C4-13	0,008752733
212	C4-15	0,009616778
226	D1	0,000991134
227	D2	0,003611773
228	D3-1	0,006279559
245	E4-5	0,009450575
256	E5-2	0,00133756
264	E6-2	0,006668071
265	E6-3	0,008113087
268	F1-3	0,005054399
277	F3-6-2	0,000167996
283	F4-1-1	0,001625048
286	F4-3	0,000951804
290	F4-7	0,001133931
293	F4-10	0,002098847
298	F5-5	0,002385717
300	F5-7	0,002575475
306	F5-13	0,002051837

314	F5-20	0,000996109
319	F5-25	0,000881378
322	F5-28	0,01227125
331	F5-36-2	0,001778367
334	F5-39	0,014824288

[Tabla 46]

N° ejemplo	Compuesto	IC_{50} de la actividad inhibidora de ALK (μM)
340	F5-45	0,000579745
346	F5-51	0,002610782
350	F6-4	0,00715425
353	F6-7	0,020276801
355	F6-9	0,001092627
358	F6-12	0,015047658
359	F6-13	0,000399685
389	H9-3	0,002622129
403	I6-4	0,000391036
407	I7-1	0,001863642
421	J7-3	0,015290853
422	J7-4	0,004631153
423	J7-5	0,012009506
424	J7-6	0,001570404
426	J7-8	0,001170682
431	J7-11-2	0,01172814
435	J7-15	0,02319
437	J7-17	0,007091939
438	J8-1	0,012517614
443	J8-6	0,00396
455	JJ5	0,862941682
458	JJ7-2	0,028993627
461	JJ9-1	0,004337558
465	JJ10-1	0,492725332
472	K6	0,029284532
486	K10-5	0,000589765
501	L10-2	0,00160
508	M6-2	0,006136762
517	N6-3	0,03272871
519	N6-5	0,026853329
531	O5-4	0,00431
546	O9-3	0,00086
571	Q8	0,005719259
579	R8-2	0,000769618
591	S4	1,664818863
599	S8-2	0,04064
601	S9-2	0,000456356
607	T2-1	0,432812267
618	T6-1	0,614075453
621	T6-4	0,341433432
628	T11	0,271479209
630	T12-2	0,15422
633	T13-3	0,16211
637	T13-7	0,16821
639	T13-9	0,16189
645	T14-5	0,41327
650	T14-10	0,18923
654	T16-1	0,01951

657	T16-4	0,07941
668	T21	0,8521
671	T22-1-1	0,151061541
678	T22-7	2,8135
679	T22-8	0,583
686	T26-2	0,08320
702	U8-6-2	0,00260
704	U8-7-2	0,00604
706	U8-8-2	0,35976
707	U8-8-3	0,84884
709	U10-1	0,55215
711	U11	0,00193
720	W4-2	0,13445
730	Y5-2	0,554738402
751	K10-10	0,0085
753	K10-12	0,0022
755	K10-14	0,0118
758	K10-17	0,1422
760	K10-19	0,0015
762	L10-3	0,0099
770	L10-11	0,0231
776	B3-42	0,0042
786	E9-4	0,0004
790	E9-8	0,0075
796	F4-11	0,0003
822	PR11-6	0,0003
823	PR11-7	0,0003
824	PR9-9	0,0142
829	PR9-13	0,0007
832	PR11-11	0,0006
846	PR9-25	0,021743738
847	PR11-14	0,001890642

[Tabla 47]

N° ejemplo	**Compuesto**	**IC_{50} de la actividad inhibidora de ALK (μM)**
849	PR11-16	0,000813047
864	LB5-1	0,424843491
866	LB5-3	2,398295
875	AZ7-3	0,113911239
892	AZ7-20	0,009369855
893	AZ7-21	0,142933634
920	DZ7-5	0,326374265
938	EZ9-4	0,300760062
949	GT2-6	1,3255
956	GT2-13	0,1617
960	GT3-2	5,9473
962	GT3-4	1,0829
963	GT3-5	4,224
967	GT3-9	0,8981
970	GT3-12	1,6214
972	GT4-1	0,29
973	GT4-2	0,104
981	GT5-8	2,9743
982	GT5-9	21,3078
983	GT5-10	3,2
994	GT5-21	1,2466

995	GT6-1	12,9519
996	GT6-2	12,9704
997	GT6-3	0,575
998	GT6-4	4,3855
999	GT6-5	3,9
1000	GT6-6	5,4
1001	GT6-7	3,7
1004	GT6-10	0,9
1005	GT6-11	1,4385
1007	GT6-13	0,7526
1008	GT6-14	4,8429
1013	GT8-3	0,93
1017	GT9-3	0,3785
1019	GT9-5	0,77
1030	GT11-8	5,9346
1031	GT11-9	7,7947
1034	GT11-12	2,076
1035	GT11-13	1,6274
1039	GT11-17	0,7938
1042	GT11-20	0,5083
1043	GT11-21	2,2822
1047	GT11-25	1,9038
1048	GT11-26	5,3708
1050	GT11-28	3,2813
1051	GT11-29	1,811
1052	GT11-30	4,0931
1054	GT11-32	7,0451
1059	GT11-37	2,7739
1060	GT11-38	1,1587
1061	GT11-39	1,0914
1065	GT11-43	3,7028
1066	GT11-44	3,1203
1072	GT11-50	3,3428
1073	GT11-51	2,547
1074	GT11-52	1,2588
1081	GT11-59	1,0586
1083	GT11-61	0,7928
1085	GT11-63	0,9013
1086	GT11-64	0,3127
1087	GT11-65	0,206
1090	GT12-3	0,8541
1096	GT12-9	5,7571
1102	GT13-3	0,4209
1105	GT13-6	0,3894
1113	GT13-14	0,1571
1114	GT13-15	0,7
1117	GT13-18	2,2
1118	GT13-19	0,5
1119	GT13-20	0,42
1125	GT13-26	0,028
1126	GT13-27	3,0645
1127	GT13-28	5,6311
1128	GT13-29	17,4641
1129	GT13-30	0,51
1130	GT13-31	0,54
1164	GT16-5	0,4149
1177	GT18-6	0,7527

1185	GT20-6	1,8

[Tabla 48]

N° ejemplo	Compuesto	IC_{50} de la actividad inhibidora del crecimiento de células Karpas-299 (μM)
15	A7-3	0,1138
17	A7-5	0,6268
19	A7-7	0,3293
21	A7-9	0,2037
22	A7-10	0,3031
25	A7-12	0,1119
46	A8-3	0,0866
56	A8-11	0,0677
58	A8-13	0,0226
60	A8-15	0,2322
61	A8-16	0,0345
62	A8-17	0,1269
64	A8-19	0,0726
66	A8-21	0,1050
68	A9-2	0,1372
72	A9-5	0,0523
93	B2-4	0,0365
138	B3-12	1,4358
154	B3-25-3	0,7298
155	B3-26	1,3613
160	B3-30	0,2282
163	B3-32	0,0652
167	B3-36	0,0390
174	B4-4	0,0812
229	D3-2	0,9700
230	D3-3	0,1320
244	E4-4	0,1090
257	E5-3	0,1895
260	E5-6	0,0527
273	F3-3	0,0162
287	F4-4	0,0071
289	F4-6	0,0291
291	F4-8	0,0221
292	F4-9	0,0650
294	F5-1	0,0091
297	F5-4	0,0018
301	F5-8	0,0297
302	F5-9	0,0043
303	F5-10	0,0135
309	F5-15-2	0,0098
310	F5-16	0,0042
315	F5-21	0,0663
316	F5-22	0,0066
323	F5-29	0,0076
325	F5-31	0,0727
326	F5-32	0,0240
335	F5-40	0,0256
336	F5-41	0,1491
339	F5-44	0,0060
348	F6-2	0,0295
351	F6-5	0,0274
352	F6-6	0,0364

357	F6-11	0,0776
359	F6-13	0,0079
420	J7-2-3	0,0295
434	J7-14	0,5567
446	J9-3	0,0532
467	JJ10-3	6,0632
488	K10-7	0,0518
518	N6-4	0,1224
562	P5	27,7670
605	T1-1	1,8669
636	T13-6	1,2901
640	T13-10	1,3775
642	T14-2	0,6324
646	T14-6	1,9418
649	T14-9	1,08
656	T16-3	2,25
672	T22-1-2	1,7820
680	T23-1	4,2526
681	T23-2	7,0799
688	T27-2	0,9970
689	U5	0,1217
695	U8-3-2	0,6773
698	U8-4-3	1,10
700	U8-5-2	0,3573
708	U9	0,4070
710	U10-2	0,94

[Tabla 49]

N° ejemplo	**Compuesto**	**IC_{50} de la actividad inhibidora del crecimiento de células Karpas-299 (μM)**
764	L10-5	0,019
766	L10-7	0,037
767	L10-8	0,024
769	L10-10	0,159
773	B3-40	0,022
787	E9-5	0,041
792	E9-9	0,004
793	PR11-20	0,020313
794	PR11-21	0,06439
827	PR9-11	0,036
839	PR9-20	0,018772
844	PR9-23	0,020492
845	PR9-24	0,067888
850	PR11-17	0,005766
852	PR11-19	0,034632
865	LB5-2	1,287666
878	AZ7-6	1,126471
896	AZ7-24	0,054
935	EZ9-1	16,635
941	W4-4	0,116
976	GT5-3	1,868
979	GT5-6	8,231
980	GT5-7	17,135
984	GT5-11	1,957
985	GT5-12	19,989
986	GT5-13	1,332
987	GT5-14	3,787

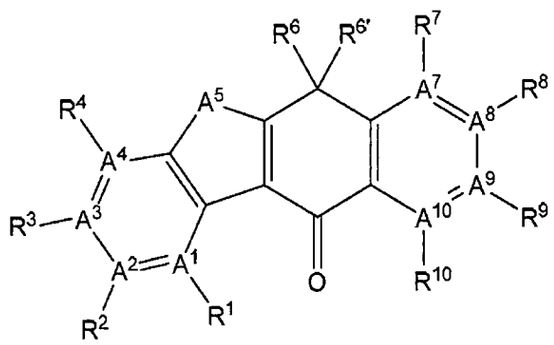
679
639

990	GT5-17	2,359
991	GT5-18	4,255
993	GT5-20	6,081
1020	GT9-6	2,655
1115	GT13-16	7,875
1123	GT13-24	3,951
1124	GT13-25	5,511
1131	GT13-32	2,501
1132	GT13-33	10,887

680
640

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o su sal o solvato CARACTERIZADO PORQUE se representa con la Fórmula (I):



(I)

En donde

todos A1, A2, A3, A4, A7, A8, A9 y A10 son C, o cualquiera de A2, A4, A7 y A9 es N y el resto son C;

A^5 se selecciona de NR^5;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: [1] un átomo de hidrógeno, [2] un átomo de halógeno

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-5 alquilo,

[3] un ciano,

[4] un átomo de halógeno;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno,

[3] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[4] un ciano,

[5] un átomo de halógeno,

[6] un grupo (C1-3 alquil)m4b-amino (m4b: 0~2),

[7] un hidroxilo,

[8] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido por sustituyente(s) R5A,

[3] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

R^5A se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un grupo C1-5 alcoxicarbonilo,

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo C1-5 alcoxi,

[4] un grupo (C1-5 alquil)m5-amino (m5: 0-2),

[5] un C6 arilo,

[6] un grupo C1-5 alquiltio,

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan de:

[1] un grupo C1-8 alquilo,

tomado junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar

[2] un grupo C3-8 cicloalquilo,

[3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un átomo de flúor,

[3] un átomo de bromo,

[4] un átomo de cloro,

[5] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido por uno o más sustituyente(s) R7A,

R^7A se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un grupo (C1-5 alquil)m7-amino (m7: 0~2),

[2] un hidroxilo,

[3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con grupo(s) C1-5 alquilo,

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-5 alquilo

[3] un ciano,

[4] un grupo (C1-5 alquil)m3a-aminocarbonilo (m3a: 0~2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R3A,

[5] un hidroxicarbonilo,

[6] un grupo C1-5 alquilcarbonil que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[7] un átomo de halógeno,

[8] un grupo (C1-3 alquil)m3b-amino (m3b: 0~2) que puede estar sustituido con C6 arilo(s),

[9] un grupo C1-5 alquil carbonil (C0-3 alquil) amino que puede estar sustituido con grupo(s) C6-10 arilo o grupo(s) C6 ariloxi,

[10] un grupo C6 arilcarbonil (C0-3 alquil) amino que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alquilo que puede estar sustituido con átomos de halógeno,

[11] un grupo (C1-3 alquil)m3c-aminocarbonil(C0-3 alquil) amino (m3c: 0-1) que puede estar sustituido con grupo(s) C6 arilo,

[12] un nitro,

[13] un hidroxilo,

[14] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido con uno o más R3B(s),

[15] un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros,

[16] un heteroariloxi de 6 miembros,

[17] un grupo (C1-5 alquil)m3e-aminocarboniloxi (m3e: 0~2) que puede estar sustituido con grupo(s) C6 arilo,

[18] un grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 4 a 6 miembros con contenido de nitrógeno,

[19] un grupo C1-5 alquiltio,

[20] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con grupo(s) C1-5 alquilo que puede estar sustituido con grupo(s) C1-5 alcoxi,

[21] un grupo C1-3 alcoxicarbonil (C0-3 alquil) amino que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alcoxi,

[22] un grupo C6 ariloxicarbonil (C0-3 alquil) amino que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alquilo que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno,

[23] un grupo C6 ariloxicarbonil (C0-3 alquil) aminocarbonil (C0-3 alquil)amino que puede estar sustituido con uno o más R3C,

[24] un grupo C3-6 cicloalquilo (C0-3 alquil) aminocarboniloxi, y

[25] un grupo C6 arilo (C0-3 alquil) aminocarboniloxi que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un grupo C1-5 alquilo y un grupo(s) C1-5 alcoxi,

R^3A se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un C6 arilo,

[2] un grupo C1-5 alcoxi,

[3] un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

[4] un C6 arilsulfonilo.

R^3B se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un hidroxilo,

[2] un grupo C1-5 alcoxi,

[3] un grupo C6 aril (C0-3 alquil) aminocarbonilo,

[4] un grupo (C1-3 alquil)m3d-amino (m3d: 0~2),

[5] un átomo de halógeno,

R^3C se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno,

683
643

[2] un grupo C1-5 alcoxi,

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8A,

[3] un grupo C2-5 alquenilo,

[4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8B,

[5] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N que puede estar sustituido con grupo(s) C1-8 alquilo,

[6] un grupo (C1-5 alquil)m8g-aminocarbonilo (m8g: 0-2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8C,

[7] un grupo heterocicloalquil (C0-3 alquil) aminocarbonilo de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con grupo(s) oxo,

[8] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8D,

[9] un hidroxicarbonilo,

[10] un grupo C1-5 alcoxi (C0-3 alquil) aminocarbonilo que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[11] un átomo de halógeno,

[12] un grupo (C1-5 alquil)m8j-amino (m8j:0~2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8H ,

[13] un hidroxilo,

[14] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8E,

[15] un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8F,

[16] un grupo heteroariloxi de 6 miembros,

[17] un grupo (C1-5 alquil)m8l1-aminosulfoniloxi (m8l1:0-2),

[18] un grupo C1-5 alquiltio,

[19] un grupo C1-5 alquilsulfonilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8G,

[20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 6 miembros que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alquilo,

[21] un grupo C2-5 alqueniloxi, y

[22] un grupo C1-3 alquilsulfoniloxi que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno,

R^8 A se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8A-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8A1,

[8A-2] un grupo (C1-5 alquil)m8a-amino (m8a:0~2) que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno, y

[8A-3] un hidroxi;

R^8 A1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8A1-1] un grupo C1-5 alquilo,

[8A1-2] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

[8A1-3] un grupo (C1-5 alquil)m8b-aminosulfonilo (m8b: 0~2), o

[8A1-4] un grupo oxo,

R^8 B se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8B-1] un grupo C1-6 alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8B1,

[8B-2] un grupo C2-6 alquinilo ,

[8B-3] un grupo C3-6 cicloalquilo que puede estar sustituido con [1] ciano(s) o [2] grupo(s) C1-6 alquilo,

[8B-4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8B2 ,

[8B-5] un grupo C1-6 alcoxi que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C1-5 alcoxi y [2] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[8B-6] un grupo C1-5 alcoxicarbonilo,

[8B-7] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

[8B-8] un grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 6 miembros,

[8B-9] un ciano,

[8B-10] un grupo C1-6 alcanoilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8B3,

[8B-11] un grupo C3-8 cicloalquilcarbonilo,

[8B-12] un grupo (C1-5 alquil)m8c-aminosulfonilo (m8c:0-2),

[8B-13] un grupo C1-6 alquilsulfonilo (C0-6 alquil) amino,

[8B-14] un grupo (C1-8 alquil)m8d-amino (m8d:0-2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8B4,

[8B-15] un hidroxilo,

[8B-16] un grupo (C1-6 alquil)m8e-aminocarbonilo (m8e:0-2), o

[8B-17] un grupo C1-4 alcoxicarbonilamino

R^8 B1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8B1-1] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[8B1-2] un hidroxilo,

[8B1-3] un grupo C1-8 alcoxilo que puede estar sustituido con 1-2 grupo(s) C1-5 alcoxi, o

[8B1-4] un ciano,

R^8 B2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8B2-1] un átomo de halógeno,

[8B2-2] un grupo C1-6 alquilo ,

[8B2-3] un oxo,

[8B2-4] un hidroxilo, o

[8B2-5] un átomo de deuterio,

R^8 B3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8B3-1] un grupo (C1-6 alquil)m8f-amino (m8f:0-2),

R^8 B4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8B4-1] un grupo C3-6 cicloalquilo, o

[8B4-2] un hidroxi;

R^8 C se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8C-1] un hidroxilo,

[8C-2] un grupo (C1-3 alquil)m8h-amino (m8h:0-1)

[8C-3] un grupo C1-3 alquilsulfonilo,

R^8 D se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8D-1] un grupo C1-6 alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8D1,

[8D-2] un grupo hidroxilo,

[8D-3] un grupo C1-3 alquilsulfonilo, o

[8D-4] un grupo C1-4 alcoxicarbonilo;

R^8 D1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8D1-1] un grupo hidroxilo, o

[8D1-2] un grupo C1-3 alcoxi;

R^8 H se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8H-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

R^8 E se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E-1] un grupo hidroxilo,

[8E-4] un grupo C1-4 alcoxicarbonilo ,

[8E-5] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8E1,

[8E-6] un grupo (C1-5 alquil)m8k1-amino (m8k1: 0-2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente R8E2 ,

[8E-7] un grupo heterocicloalquilo de entre 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8E3,

[8E-8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

[8E-9] un grupo (C1-6 alquil)m8k2-aminocarbonilo (m8k2: 0~2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8E6,

[8E-10] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8E7,

[8E-11] un grupo C1-3 alquiltio,

[8E-12] un grupo C1-3 alquilsulfinilo ,

[8E-13] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

[8E-14] un grupo C1-3 alquilsulfonil (C0-8 alquil) amino

[8E-15] un grupo heterocicloalquilsulfonil (C0-3 alquil) amino de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-3 grupo(s) C1-5 alquilo;

R^8 E1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E1-1] un grupo C1-4 alcoxicarbonilo,

[8E1-2] un grupo C1-3 alcanoilo,

[8E1-3] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

[8E1-4] un grupo (C1-3 alquil)m8k3-aminosulfonilo (m8k3: 0~2),

[8E1-5] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N;

R^8 E2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E2-1] un grupo hidroxilo,

[8E2-2] un grupo C1-6 alcoxicarbonilo ,

[8E2-3] un grupo C3-6 cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo C1-8 alquilo que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[8E1-4] un grupo C1-5 alcanoilo que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo (C1-3 alquil)m8k4-amino (m8k4: 0~2) y [2] un átomo de halógeno,

[8E2-5] un grupo (C1-3 alquil)m8k5-aminocarbonilo (m8k5: 0~2),

[8E2-6] un grupo C1-3 alquilsulfonilo,

[8E2-7] un grupo (C1-3 alquil)m8k6-aminosulfonilo (m8k6: 0-1) que puede estar sustituido con grupo(s) C1-4 alcoxicarbonilo

R^8 E3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E3-1] un grupo C1-6 alquilo que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo C1-3 alquilcarboniloxi,

[8E3-2] un grupo C1-4 alquilcarboniloxi,

[8E3-3] un grupo hidroxilo,

[8E3-4] un grupo C3-5 cicloalquilo ,

[8E3-5] un grupo C1-4 alcoxicarbonilo,

[8E3-6] un grupo C1-5 alquilsulfonilo,

[8E3-7] un grupo (C1-3 alquil)m8k8-aminocarbonilo (m8k8: 0-2),

[8E3-8] un grupo C1-3 alcanoilo que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[8E3-9] un grupo oxo, o

[8E3-10] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en [1] un grupo C1-3 alcanoilo, [2] un grupo C1-4 alcoxicarbonilo, o [3] un grupo C1-3 alquilsulfonilo;

R^8 E4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E4-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

[8E4-2] un grupo C1-3 alcanoilo,

[8E4-3] un grupo C1-3 alcoxicarbonilo,

[8E4-4] un grupo C1-3 alquilsulfonilo,

[8E4-5] un grupo C1-3 alquilaminosulfonilo;

R^8 E6 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E6-1] un grupo C2-3 alquenilcarboniloxi ,

[8E6-2] un grupo hidroxilo,

[8E6-3] un ciano,

[8E6-4] un grupo (C1-3 alquil)m8k9-amino (m8k9: 0-2) que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[8E6-5] un grupo C1-3 alcoxi que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo,

[8E6-6] un grupo C1-4 alquilcarboniloxi,

[8E6-7] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con grupo(s) C1-8 alquilo,

[8E6-8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N;

R^8 E7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8E7-1] un grupo hidroxilo,

[8E7-2] un grupo C1-3 alcoxi que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo;

R^8 F se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8F-1] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R8F1,

[8F-2] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[8F-3] un grupo C1-3 alcanoilo que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno,

[8F-4] un grupo C1-5 alquilcarboniloxi ,

[8F-5] un grupo C1-5 alcoxicarbonilo,

[8F-6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más

sustituyente(s) R8F2,

[8F-7] un grupo C1-5 alquilsulfonilo, o

[8F-8] un grupo hidroxilo

R^8 F1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8F1-1] un grupo hidroxilo,

[8F1-2] un grupo C1-5 alcoxi, o

[8F1-3] un átomo de halógeno;

R^8 F2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8F2-1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

[8F2-2] un grupo C1-5 alcoxicarbonilo, o

[8F2-3] un grupo C1-3 alquilsulfonilo,

R^8 G se selecciona entre el grupo que consiste en:

[8G-1] un grupo hidroxicarbonilo,

[8G-2] un grupo hidroxilo, o

[8G-3] un grupo (C1-5 alquil)m8l3-amino (m8l3: 0-2),

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] un grupo C1-8 alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9A,

[3] un grupo C2-6 alquenilo ,

[4] un grupo C2-8 alquinilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9C,

[5] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[6] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9D,

[7] un grupo C6 arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9E,

[8] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con grupo(s) C1-5 alquilo,

[9] un ciano,

[10] un grupo C1-6 alcanoilo ,

[11] un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con grupo(s) C1-5 alquilo,

[12] un átomo de halógeno,

[13] un grupo (C1-4 alquil)m9c-amino (m9c: 0~2) que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9F ,

[14] un hidroxilo,

[15] un grupo C1-6 alcoxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9G,

[16] un grupo heterocicloalquiloxi de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con grupo(s) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que

son seleccionados de O, S y N,

[17] un grupo C1-5 alquiltio que puede estar sustituido con grupo(s) (C1-3 alquil)m9f-amino (m9f: 0~2),

[18] un grupo C1-5 alquilsulfonilo que puede estar sustituido con grupo(s) (C1-3 alquil)m9g-amino (m9g: 0~2),

[19] un grupo (C1-3 alquil)m9h-aminosulfonilo (m9h: 0~2),

[20] un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 6 miembros con contenido de nitrógeno que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alquilo;

R^9 A se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9A-1] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[9A-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9A1,

[9A-3] un grupo hidroxilo,

[9A-4] un grupo C1-6 alcoxi,

R^9 A1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9A1-1] un grupo C1-5 alquilo,

[9A1-2] un grupo C3-5 cicloalquilo, o

[9A1-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

R^9 C se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9C-1] un grupo C1-8 alcoxilo,

[9C-2] un grupo (C1-5 alquil)m9b-amino (m9b: 0~2) que puede estar sustituido con grupo(s) C6 arilo ,

[9C-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9C1,

[9C-4] un grupo C3-6 cicloalquilo,

[9C-5] un grupo hidroxilo, o

[9C-6] un grupo hidroxicarbonilo;

R^9 C1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9C1-1] un grupo C3-5 cicloalquilo ,

[9C1-2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, o

[9C1-3] un grupo oxo,

R^9 D se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9D-1] un grupo C1-5 alquilo que puede estar sustituido con grupo(s) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N,

[9D-2] un grupo C3-5 cicloalquilo,

[9D-3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N, o

[9D-4] un grupo C1-3 alquilsulfonilo;

R^9 E se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9E-1] un átomo de halógeno,

[9E-2] un grupo hidroxilo,

[9E-3] un grupo hidroxicarbonilo, o

[9E-4] un grupo C1-3 alquilo que puede estar sustituido con grupo(s) hidroxilo;

R^9 F se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9F-1] un grupo C1-3 alquilsulfonilo,

[9F-2] un grupo (C1-3 alquil)m9f1-aminosulfonilo (m9f1: 0-2), o

[9F-3] un grupo C1-3 alcanoilo que puede estar sustituido con grupo(s) (C1-3 alquil)m9f2-amino (m9f2: 0-2),

R^9 G se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9G-1] un grupo hidroxilo,

[9G-2] un grupo hidroxicarbonilo,

[9G-3] un grupo C6 arilo que puede estar sustituido con grupo(s) C1-3 alcoxi,

[9G-4] un grupo (C1-3 alquil)m9g1-amino (m9g1: 0~2),

[9G-5] un grupo C1-5 alcoxi que puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) R9G1, o

[9G-6] un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos que son seleccionados de O, S y N;

R^9 G1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

[9G1-1] un grupo C1-3 alcoxi, o

[9G1-2] un grupo hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal o solvato, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

8-(2-tert-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-etinil-8-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo; y

9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

3. Un compuesto seleccionado de 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, o una sal o solvato del mismo.

4. Un compuesto seleccionado de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, o una sal o solvato del mismo.

5. Un compuesto seleccionado de 8-(4-ciclobutil-piperazina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, o una sal o solvato del mismo.

6. Un compuesto seleccionado de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, o una sal o solvato del mismo.

7. Un medicamento, CARACTERIZADO PORQUE comprende como ingrediente activo del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo.

8. Una composición farmacéutica para inhibir ALK y/o para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, metástasis de cáncer, depresión o un trastorno de la función cognitiva, CARACTERIZADO PORQUE comprende como ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo.

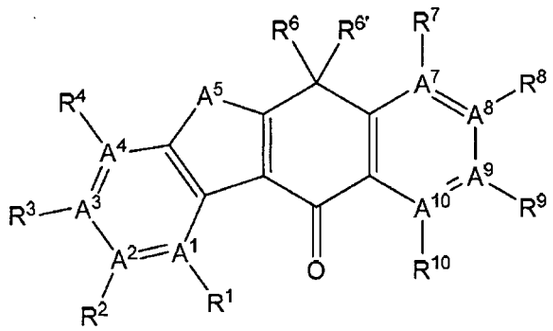
9. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

693
673

COMPUESTOS TETRACÍCLICOS

RESUMEN

Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal o solvato del mismo, que es de utilidad como un inhibidor de ALK, y útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad acompañada de anomalías de ALK, por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, depresión o un trastorno de la función cognitiva:



(I)

(el significado de los símbolos incluidos en la fórmula se describe en la memoria descriptiva).

694

654

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 3

DE LA ESCRITURA NUMERO: 4320
FECHA: 18/Agosto/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 4320 - - - - - - -

CUATRO MIL TRESCIENTOS VEINTE - - - - - - - - -

FECHA: DIECIOCHO (18) DE AGOSTO - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -----------

NATURALEZA JURIDICA DEL ACTO: **PODER**----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí JAIME VARGAS CHAMBO - - - - - - - Notario Sexto (6o.) (E) de éste círculo notarial se otorgó la presente escritura pública que se consigna así:----------

Compareció Con minuta escrita, compareció la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: ----------

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. - **SEGUNDA:** Que **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. **TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de CAVELIER ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555,** identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366**, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, T.P.A. No. 71.027** identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, T.P.A. 65.794** identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No. 40.119,** identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTO.-** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTO-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad CAVELIER ABOGADOS, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 20 de julio de 2010 por CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA documento que está debidamente legalizado por Apostilla.----------

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO,** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública.----------

LEIDA la presente escritura por los comparecientes y advertidos sobre las formalidades y trámites de rigor, le impartieron su aprobación y en constancia la firman por ante mí y conmigo el Notario que la autoriza.----

DERECHOS NOTARIALES: 42.860 **IVA 16% $** 16.081 - - - - -

PAPEL NOTARIAL: Esta escritura ha quedado extendida en las hojas de Papel sellado notarial números: 7 700049 875852 - 7 700049 875845 - - - - - -

Enmendado " VARGAS CHAMBO " si vale.

646
650

2110

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

domiciliado (s) en/of 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA - COLOMBIA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C...
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

En/in Kita-ku, Tokyo Japan

Por/by Masahisa YAMAGUCHI

Firma/Signature

Masahisa YAMAGUCHI
Department Manager, Intellectual Property Department

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY OFFICE
NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO
CHUO-KU TOKYO JAPAN

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ - COLOMBIA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
Jaime Vargas C...
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

647
657

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____,
que la dirección de dicha compañía es _____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____

is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
of the company _____,
a company currently existing and organized under the laws of _____,
that the address is _____,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____

On _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIO SEXTO E. DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA COLOMBIA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C...
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

Registration No. 444 of 2010

Notarial Certificate

This is to certify that Jinsuke INAGAKI, the attorney-in-law of Masahisa YAMAGUCHI, Department Manager, Intellectual Property Department of CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, a Japanese body corporate of 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan, has stated in my presence that Masahisa YAMAGUCHI is duly authorized to sign and execute the document in accordance with the appointment by Osamu NAGAYAMA, President, CEO, of CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA in the instrument issued on April 1, 2009, that said Masahisa YAMAGUCHI acknowledges himself to have signed the attached Power of Attorney, and that CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA is a corporation duly organized and legally existing under the laws of Japan domiciled at 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan.

Dated this 20th day of July, 2010.

Kotaro Nagashima

Notary Public Kotaro Nagashima

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY OFFICE
NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO
CHUO-KU TOKYO JAPAN

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

平成２２年登簿第 ４４４ 号

認　　証

日本国の法律により設立され、日本国東京都北区浮間５丁目５番１号に所在する中外製薬株式会社の知的財産部長で、同社代表取締役兼最高経営責任者永山治から別添文書に署名する権限を与えられた山口雅久は、別添文書にされた署名が自己の真正なものに相違ない旨、代理人 稲垣 甚輔 を通じ、本公証人に対して自認した。

よって、これを認証する。

平成２２年 ７ 月 20 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町１番10号
東京法務局所属
公証人
Notary
長島孝太郎
Kotaro Nagashima

Kotaro Nagashima

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２２年 ７ 月 20 日

東京法務局長　山舗 弥一郎

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by Kotaro Nagashima
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Kotaro Nagashima, Notary
   Certified
5. at Tokyo
6. JUL. 20. 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10-№ 004102
9. Seal/stamp:
10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

18 AGO 2010

TRADUCCIÓN OFICIAL 226/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.** DOMICILIADA EN 5-1, UKIMA 5-CHOME, KITA-KU, TOKIO 115-8543, JAPÓN OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS.**

DADO Y FIRMADO EN KITA-KU, TOKIO, JAPÓN POR MASAHISA YAMAGUCHI. FIRMA ILEGIBLE. GERENTE DE DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

Número de registro 444 de 2010

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Por la presente certifico que JINSUKE INAGAKI, abogado de MASAHISA YAMAGUCHI, gerente de departamento del Departamento de Propiedad Intelectual de CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, una entidad japonesa domiciliada en 5-1, UKIMA 5-CHOME, KITA-KU, TOKIO 115-8543, JAPÓN, ha declarado en mi presencia que MASAHISA YAMAGUCHI se encuentra debidamente autorizado para firmar y hacer cumplir este documento de acuerdo con el nombramiento realizado por OSAMU NAGAYAMA, PRESIDENTE Y CEO DE CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA en el documento expedido el 1 de abril de 2009, que dicho MASAHISA YAMAGUCHI reconoce haber firmado el poder adjunto, y que CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA es una sociedad debidament

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
Jaime Vargas Ortiz
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

644
654

existente de acuerdo con las leyes de Japón, domiciliado en 5-1, UKIMA 5-CHOME, KITA-KU, TOKIO 115-8543, JAPÓN

FIRMADO: KOTARO NAGASHIMA

NO. 1-10, NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU, TOKIO JAPÓN

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por KOTARO NAGASHIMA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

4. lleva el sello/estampilla de KOTARO NAGASHIMA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 20 de julio de 2010

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 10-NO. 004102

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

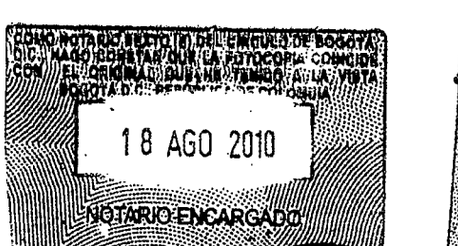
10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

325 palabras

COLO-17753-841-001-6

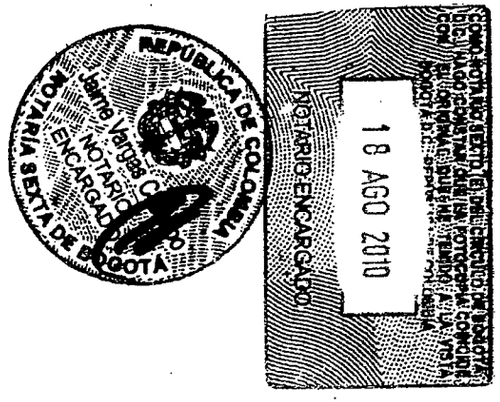
ECN\ECN\ID-176251\WPCL002G

Bogotá, 11 de agosto de 2010.



Eduardo Calvo

Eduardo Calvo de Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 AGO 12 A[illegible] 00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

[illegible]
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

028329

Eduardo Calan[illegible]

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C[illegible]
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE ES FOTOCOPIA CONOCIDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. [illegible]

18 AGO 2010

NOTARIO ENCARGADO

700
660

01

95723267

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

11 DE AGOSTO DE 2010 HORA 16:08:03

R029090651 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

FONDO NOTARIO 1070 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

18 AGO 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Jaime Vargas C.

NOTARIO ENCARGADO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

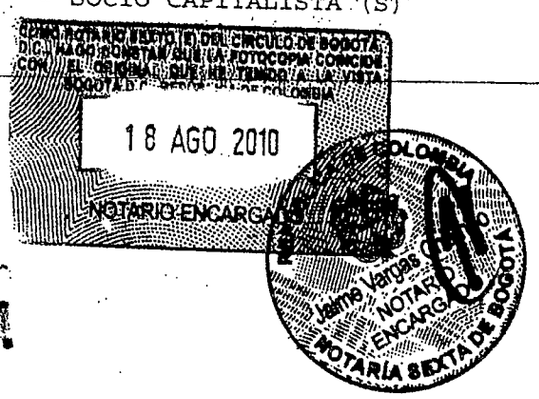
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)



ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
CAVELIER GAVIRIA GERMAN C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00[illegible] DEL LIBRO XIII,

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
18 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO

Jaime Vargas Ortiz
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

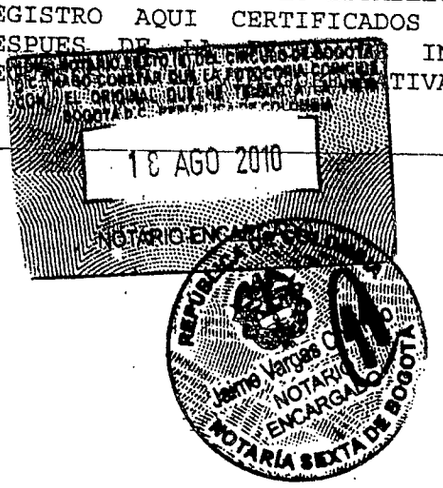
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSO ALGUNO EN VIA GUBERNATIVA.



01

95723269

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

11 DE AGOSTO DE 2010 HORA 16:08:03

R029090651 PAGINA: 3 de 3

* *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
10 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
Jaime Vargas C.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

703
603

7 700049 875845

ESTA HOJA PERTENECE A LA ESCRITURA PUBLICA

No. 4320

CUATRO MIL TRESCIENTOS VEINTE

FECHA DIECIOCHO (18) DE AGOSTO DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) DE LA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL 2110348

DIRECCION

EN REPRESENTACION DE CAVELIER ABOGADOS

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Chambo
NOTARIO ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

JAIME VARGAS CHAMBO

NOTARIO SEXTO (6o.) (E) DE BOGOTA D.C.

mpl.PODER CAVELIER 4641 PLANTILLA PAPEL NUEVO 12 DE JULIO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL Y TERCERA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 4320 DE FECHA 18 DE AGOSTO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE *REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE* PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 03 DE ENERO DE 2012

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA SEXTA (e). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

664

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000220

Bogotá D.C., Enero 03 de 2014 - 08:50:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192399966	03/01/2014	19.443.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002119- -00007-0000
Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~704~~ 664

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 14-001040- -00000-0000
Fecha: 2014-01-03 16:04:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~704~~ 664

Cod: 18664-841-002-2.