Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 24994 0000 0000	2016-02-03 16:13:31	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 1079
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	9590	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	DERIVADOS DE PIPERIDINIL-INDOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COMPLEMENTO B Y USOS DE LOS MISMOS.

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	NOVARTIS AG	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	**Domicilio/País de constitución:**	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1044641-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	NOVARTIS AG	NN	1044641

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Christopher ADAMS	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com

Dirección:	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	ADAMS Christopher	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	CAPPARELLI Michael Paul	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	EHARA Takeru	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	KARKI Rajeshri Ganesh	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	MAINOLFI Nello	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	ZHANG Chun	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	100 Technology Square, Cambridge, Massachusett 02139

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/046515	**Fecha Solicitud:**	14/07/2014
Número Publicacion:	WO2015/009616	**Fecha Publicacion:**	22/01/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/846,355	15/07/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/977,028	08/04/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	25	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

DERIVADOS DE PIPERIDINIL-INDOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COMPLEMENTO B Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a la inhibición de la senda alternativa del complemento y en particular a la inhibición del factor B, en los pacientes que padecen de condiciones y enfermedades asociadas con la activación de la senda alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema de complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres sendas de activación: la senda clásica, la senda de lectina, y la sendas alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas sendas, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La senda clásica es una cascada dependiente del calcio/magnesio, la cual es normalmente activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo mediante el enlace de la proteína C-

reactiva que forma complejo con el ligando, y mediante muchos patógenos, incluyendo bacterias gram-negativas. La senda alternativa es una cascada dependiente del magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).

El factor B puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las sendas de complemento debido a que su concentración en plasma en los seres humanos es típicamente de aproximadamente 200 microgramos/mililitro (o de aproximadamente 2 µM), y se ha demostrado que es una enzima crítica para la activación de la senda de complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis y colaboradores, New Eng. J. Med., 1985; 312: 395-401).

La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con las anormalidades de la membrana de Bruch, el coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual es de aproximadamente 1/3 a 1/2 centímetro de diámetro. La mácula proporciona la visión detallada, en particular en el centro (la fóvea), debido a que los conos tienen una densidad más alta, y debido a la alta proporción de las células ganglionarias a las células foto-receptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionarias, la capa y las células nucleares internas, y

las capas plexiformes, se desplazan todos hacia un lado (en ligar de reposar sobre las células foto-receptoras), permitiendo de esta manera iluminar una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está el coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), el cual está entre la retina neural y el coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevaleciente de degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión a color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente del 10 al 20 por ciento de estos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) progresan hasta la segunda forma de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), conocida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular (también referida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda).

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD)

neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un período de semanas hasta años. Los casos de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se originan a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca intermedia o avanzada. La forma neovascular cuenta por el 85 por ciento de la ceguera legal debido a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

Los nuevos vasos sanguíneos en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se derivan usualmente a partir del coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroidales está mal entendida, pero se piensa que son importantes los factores tales como la inflamación, isquemia, la producción local de los factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la neovascularización coroidal (CNV) es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174; 491-497).

La evidencia genética humana implica el involucramiento del sistema de complemento, en particular de la senda alternativa, en la

patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO y colaboradores, Complement factor H polimorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 421-4; Hageman GS y colaboradores, A common haplotye in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EUA, 17 de Mayo de 2005; 102(20): 7227-32; Haines JL y colaboradores, Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 419-21; Klein RJ y colaboradores, Complement factor H polimorphism in age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 385-9; Lau LI y colaboradores, Association of the Y402H polimorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophtalmol Vis Sci. Agosto de 2006; 47(8): 3242-6; Simonelli F y colaboradores, Polimorphism p.402Y> H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophtalmol. Septiembre de 2006; 90(9): 1142-5; y Zareparsi S y colaboradores, Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Julio de 2005; 77(1): 149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento

C2 (Gold B y colaboradores, Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. Abril de 2006; 38(4): 458-62, y Jakobsdottir J y colaboradores, C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 21 de Mayo de 2008; 3(5): e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD y colaboradores, Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophtalmology. Marzo de 2009; 116(3): 474-480.e2; Maller JB y colaboradores, Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. Octubre de 2007; 39(10): 1200-1, y Park KH y colaboradores, Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophftalmol Vis Sci. Julio de 2009; 50(7): 3386-93. Publicación Electrónica 21 de Febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la senda alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 por ciento de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, y muchos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Lucentis. Por consiguiente, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la

prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, y en particular para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la activación de la senda de complemento alternativa. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la actividad del factor B y/o la activación de la senda de complemento mediada por el factor B. Los moduladores del factor B son de preferencia inhibidores del factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor de complemento B, tal como el factor B de primate y en particular el factor B humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema de complemento causada por la activación de C3 sin importar el mecanismo de activación inicial (incluyendo, por ejemplo, la activación de las sendas clásica, de lectina, o de las sendas alternativas).

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

Dentro de ciertos aspectos, los moduladores del factor B proporcionados en la presente son los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

La invención proporciona además métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, cuyo método comprende los pasos de identificar un paciente que necesite de la terapia de modulación del complemento y administrar un compuesto de la fórmula (I) o de una subfórmula de la misma. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen las enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad temprana o neovascular, y atrofia geográfica), las enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), las enfermedades respiratorias, y las enfermedades cardiovasculares.

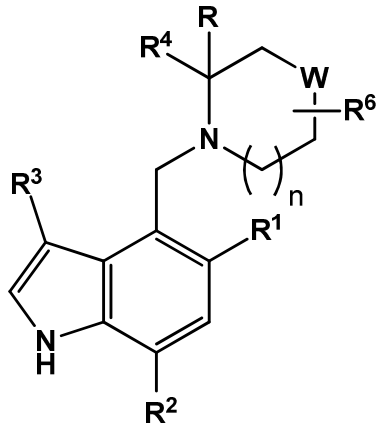
Otros aspectos de la invención se discuten en seguida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se observa anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del factor B y/o la

transducción de señales del sistema de complemento mediada por el factor B. Estos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (de preferencia inhibir) la actividad del factor B en una variedad de contextos.

En una primera modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos, los cuales modulan la senda alternativa del sistema de complemento. Los compuestos de la fórmula I están representados por la estructura:



(I)

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^1 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_p$alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono u $-OCH_2C(O)R^7$,

p es 0, 1 o 2;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2C(O)R^7$, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

R^4 es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R^5 y además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

R^5 es $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9, $-C(O)NHSO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2N(H)_m$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_{2-m}$, $-SO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o $C(R^6)_2$;

R^6 se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$C(R^6)_2$, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R^7 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^8 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

R^8 es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que

está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^9 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una segunda modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera modalidad, en donde n es 0 o 1. En ciertos compuestos de la segunda modalidad, n es 1.

En una tercera modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera o de la segunda modalidad, en donde W es CHR^6 o $C(CH_3)R^6$.

En una cuarta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

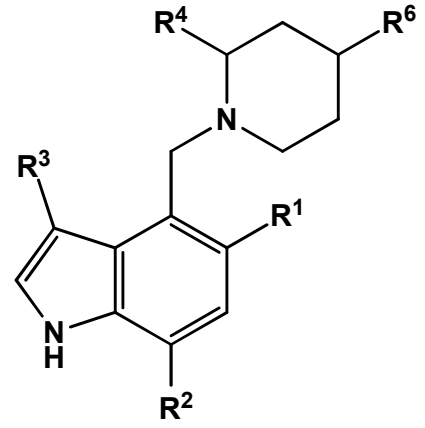
En una quinta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la quinta modalidad, R^2 es metilo.

En una sexta modalidad, la invención proporciona los

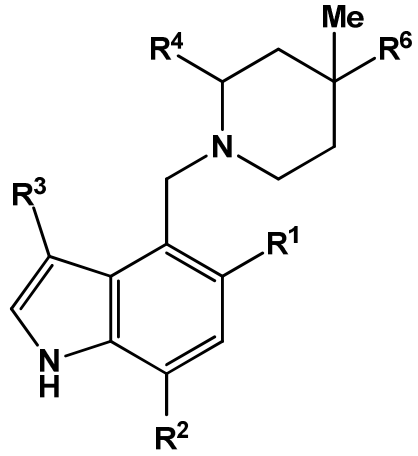
compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la sexta modalidad, R^3 es hidrógeno, o R^3 es cloro o bromo, o R^3 es metilo. En algunos otros compuestos de la sexta modalidad, R^3 es hidrógeno.

En una séptima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R^3 es hidrógeno.

En una octava modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIa) o (IIb):

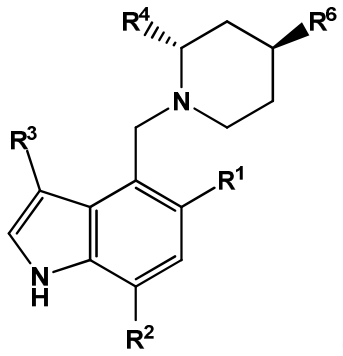


(IIa) o

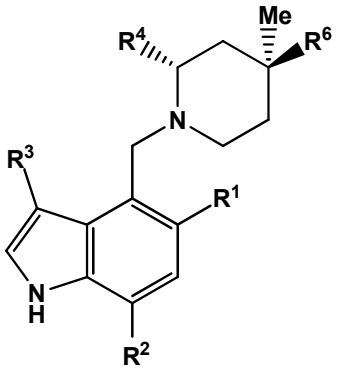


(IIb).

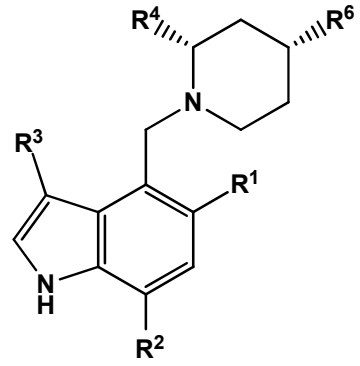
Ciertos compuestos preferidos de la octava modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIc) (IId) o (IIe):



(IIc) o

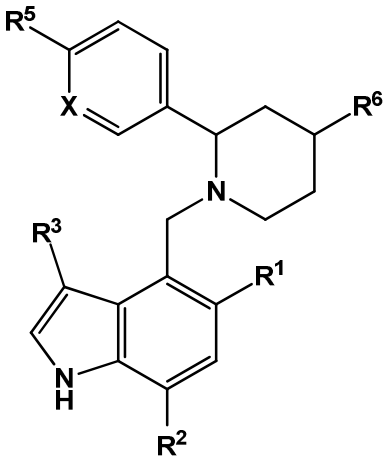


(IId) o

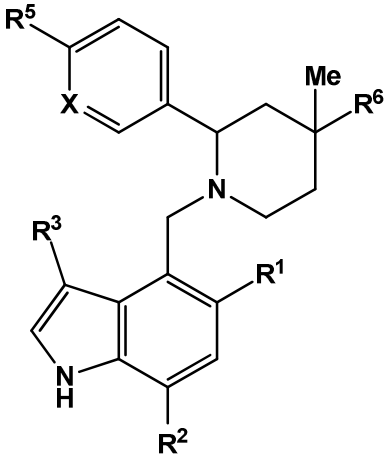


(IIe)

En una novena modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIIa) o (IIIb):



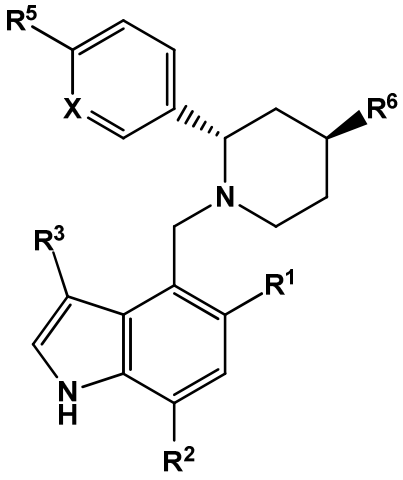
(IIIa) o



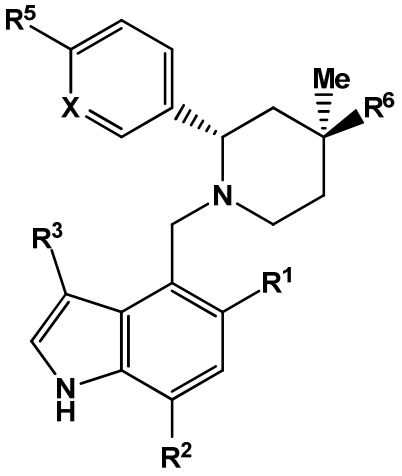
(IIIb)

en donde X es N o CH.

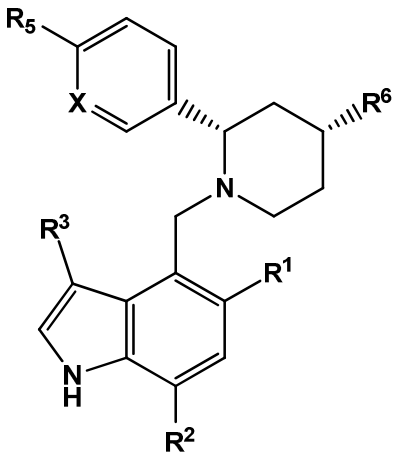
Ciertos compuestos preferidos de la novena modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIIc), (IIId) o (IIIe):



(IIIc) o



(IIId) o



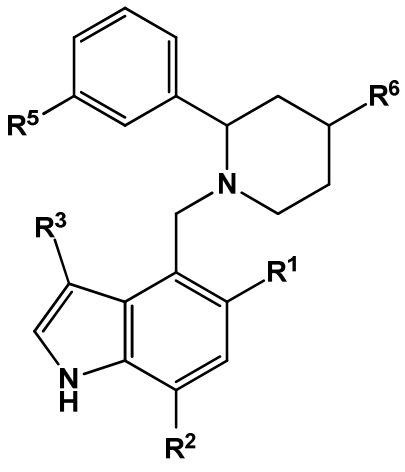
(IIIe).

En una décima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

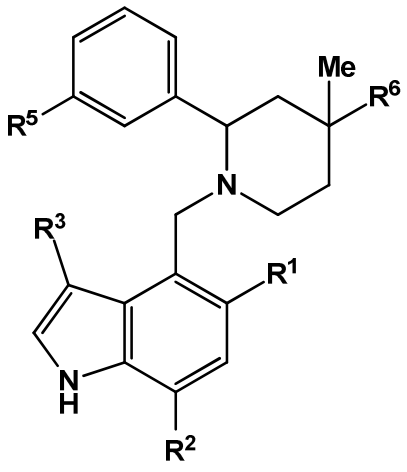
En una undécima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5 y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

En una duodécima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

En una décimo-tercera modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IVa) o (IVb):

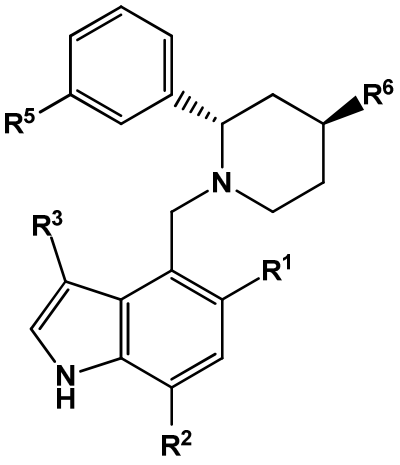


(IVa) o

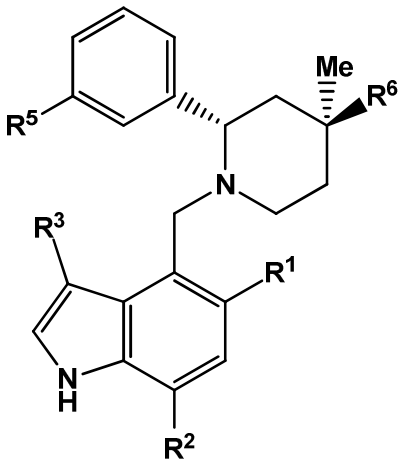


(IVb).

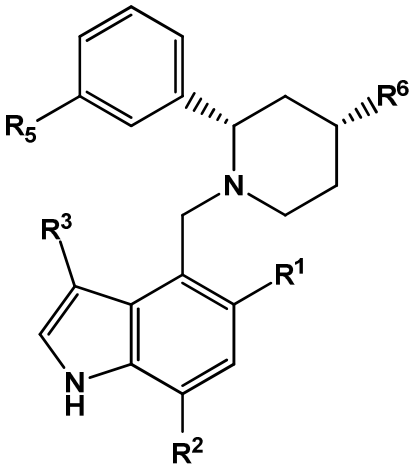
Ciertos compuestos preferidos de la décimo-tercera modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IVc), (IVd) o (IVe):



(IVc) o



(IVd) o



(IVe).

En una décimo-cuarta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde R^5 es CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 o tetrazolilo.

En una décimo-quinta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-

il)-benzonitrilo;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-((4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

N-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

En una décimo-sexta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2);

(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-1);

(-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2);

(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-

benzamida;

(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero solo);

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4R)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

(-)-ácido 4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo);

(±)-4-(ácido rel-(2S,4R)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico);

(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(±)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 4-((2S)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1);

(+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-

benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan combinaciones, en

particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En todavía otras modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, para utilizarse en la preparación de un medicamento, y más particularmente para utilizarse en la elaboración

de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la senda alternativa del complemento. En algunos otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

En una modalidad, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o de las subfórmulas de la misma, o de cualquiera de los compuestos específicamente dados a conocer de la invención, y uno o más agentes terapéuticamente activos (de preferencia seleccionados a partir de aquéllos enlistados más adelante).

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural, y *viceversa*.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a

4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente en la presente, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo.

Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, ó 10, u 8, ó 6, ó 4, ó 3, ó 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono.

Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoílo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido,

fenilo, y heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término “heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acil-amino, carbamoílo, alquil-NH-, $(alquil)_2N$-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo, sulfamido, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-

metil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, o un biciclo de 8 a 10 miembros), o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 4-, ó 5-imidazolilo, 3-, 4-, ó 5-pirazolilo, 2-, 4-, ó 5-tiazolilo, 3-, 4-, ó 5-isotiazolilo, 2-, 4-, ó 5-oxazolilo, 3-, 4-, ó 5-isoxazolilo, 3- ó 5-1,2,4-triazolilo, 4- ó 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, ó 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, ó 5-pirimidinilo.

El término “heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, ó 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-

cinolinilo, 2-, 4-, 6-, ó 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ó 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, ó 4-tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, ó 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, ó 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, ó 54H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, ó 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ó 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, ó 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolo-[1,2-b][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término “opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que está insustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede

unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El uso de “rel” indica que se conoce la orientación diaestereomérica pero no la estereoquímica absoluta. Por ejemplo, el apelativo “*rel-2S,4S*”, como se utiliza en la presente, indica que la estereoquímica relativa en las posiciones 2 y 4 es cualquiera de 2S,4S o en la alternativa 2R,4R. No se ha determinado la estereoquímica absoluta, pero la rotación óptica y/o las condiciones de cromatografía quiral indicarán cuál isómero está presente. "Diaestereoisómeros” son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D o el tiempo de retención en la separación mediante cromatografía quiral. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más

centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o con el signo (+) o (-). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en la presente, los términos “sal" o "sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las “sales farmacéuticas aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfo-salicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que

se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfo-salicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato,

aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato,

mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en

una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-picolínico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-

sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato,

trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el 4-(rel-

(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/ sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/ yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato,

glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato,

sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H ó ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los

ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y las sales de los mismos, se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación

de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

En ciertas modalidades, la deuteración selectiva de los compuestos de la fórmula (I) incluye la deuteración de R^1, R^3, R^5 y/o R^6, por ejemplo, cuando cualquiera de R^1, R^3, R^5 y/o R^6 son metilo, metoxilo, o etoxilo, el residuo de alquilo está de preferencia deuterado, por ejemplo, CD_3, OCD_3 u OC_2D_5, o cuando R^3 es alcanoílo, por ejemplo, $C(O)CD_3$.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con los solventes (incluyendo

agua). Por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son innocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número

WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una

cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, la regeneración del tejido y la reproducción) (i) mediado por el factor B, o (ii) asociado con la actividad del factor B, o (iii) caracterizado por una actividad (normal o anormal) de la senda alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor B; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema de complemento, y en particular reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la senda alternativa del complemento. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad del factor B y/o la senda alternativa del complemento; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión del factor B y/o la senda alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" es como se ilustra en la modalidad anterior para el factor B y/o para la senda alternativa del complemento.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a

un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, "inhibición", o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la

enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un”, "uno”, "el”, y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como”) proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por

ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante

la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC), utilizando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en

"Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sales, de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con

amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, mediante re-cristalización, y/o mediante separación cromatográfica, por ejemplo,

sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y posteriormente en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en las condiciones de reacción que sean conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura

reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 250°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 250°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos Adicionales del Proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como

dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y

catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

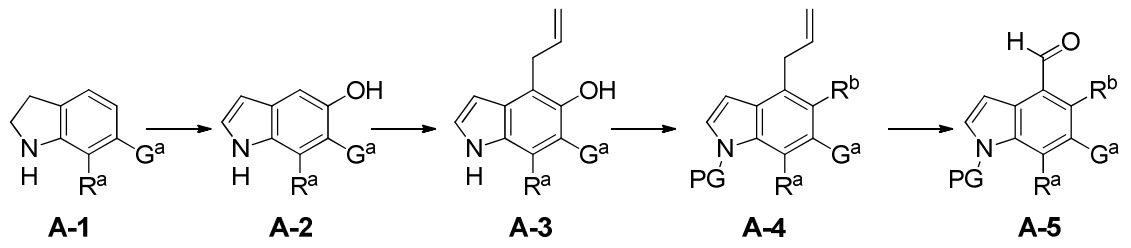
ASPECTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

Los compuestos, tales como A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc o Ts), R^a es halógeno o alquilo, y R^b es alcoxilo, y G^a es hidrógeno o flúor, se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 1.

Esquema 1



A-1 **A-2** **A-3** **A-4** **A-5**

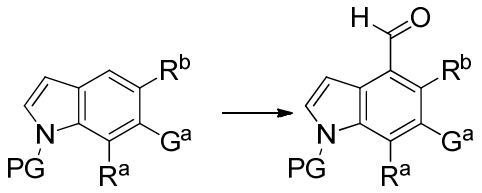
La transformación de la indolina A-1 hasta el 5-hidroxi-indol

correspondiente A-2 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con nitrosodisulfonato de potasio, de preferencia en una mezcla de solventes de acetona/regulador acuoso a un pH = 7 ya sea a 0°C o bien a temperatura ambiente. El grupo hidroxilo del A-2 se puede alquilar entonces utilizando una reacción de tipo Mitsunobu con alcohol alílico en un solvente adecuado, tal como tolueno. El producto se puede convertir entonces hasta los derivados de C-alilo, tales como el A-3, mediante una reconfiguración sigmatrópica térmicamente promovida a temperaturas de entre 200°C y 250°C sin el uso de un solvente. El compuesto A-3 se puede hacer reaccionar entonces con alcoholes (por ejemplo, MeOH, BnOH), utilizando condiciones de tipo Mitsunobu, permitiendo la diferenciación en R^b. La protección subsiguiente del nitrógeno del indol empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, con Boc_2O, en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP, puede proporcionar compuestos tales como el A-4. La isomerización del doble enlace del A-4 se puede llevar a cabo por medio del tratamiento con $Pd(OAc)_2$ en alcohol hexafluoro-isopropílico (HFIPA). La disociación de la olefina se puede efectuar entonces mediante la reacción con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio para proporcionar el A-5.

De una manera alternativa, los compuestos, tales como el A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc), R^a es alquilo, R^b es alcoxilo, y G^a es hidrógeno, también se pueden preparar mediante la formilación del indol A-5a utilizando reactivos

de tipo Vilsmeier, tales como cloruro de *N*-(cloro-metilen)-*N*-metil-benzenaminio en acetonitrilo, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, como se muestra en el esquema 1b.

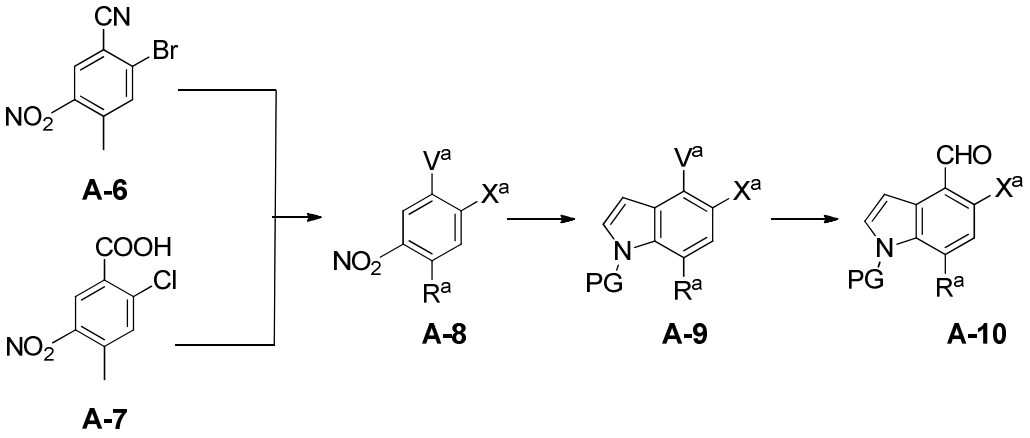
Esquema 1b



A-5a **A-5**

Los compuestos, tales como el A-10, en donde X^a es Cl, Br, o SMe, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:

Esquema 2

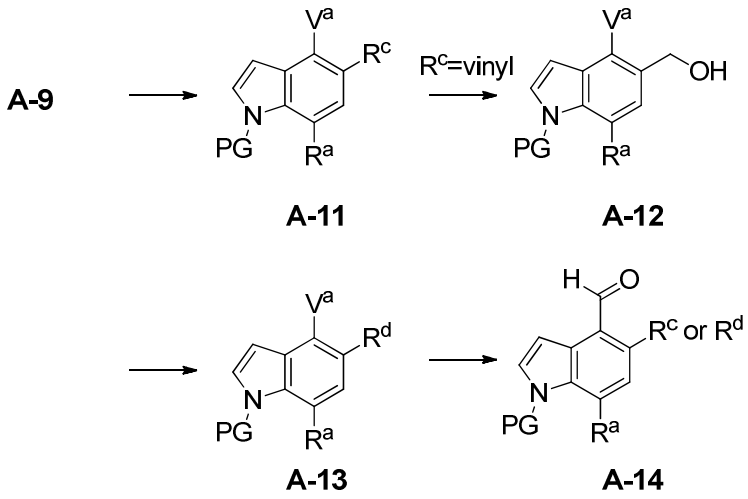


La sustitución aromática nucleofílica de A-6 (CAS: 1202858-65-

8) se puede lograr mediante tiometóxido de sodio en N,N-dimetil-formamida (DMF) a 60°C, para proporcionar el 8 (X^a = SMe). De una manera alternativa, el A-7 (CAS: 101580-96-5) se puede transformar en el A-8 (X^a = Cl, V^a = CH_2OTHP), mediante una reducción empleando 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-il-carbonocloridato y $NaBH_4$, seguida por la protección del hidroxilo resultante con 3,4-dihidro-2H-pirano en la presencia de TsOH. La transformación del A-8 (V^a es cualquiera de CN o CH_2-OTHP) hasta el indol A-9 se puede lograr mediante la reacción de Bartoli utilizando bromuro de vinil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) a temperaturas en el intervalo de -78°C hasta la temperatura ambiente, seguida por la protección del indol. La protección se puede efectuar empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, la protección se puede llevar a cabo con Boc_2O en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP. Se puede tener acceso al aldehído A-10 cuando V^a = CN, mediante la reducción con DIBAL, seguida por hidrólisis ácida, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, cuando V^a = CH_2OTHP, se puede tener acceso al A-10 mediante la desprotección del grupo protector THP por medio de la hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando TsOH en EtOH, seguida por oxidación, de preferencia utilizando MnO_2 o complejo de SO_2-piridina.

Los compuestos, tales como el A-14, en donde R^c es alquilo y R^d es CH_2O-alquilo o CH_2-ftaloílo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:

Esquema 3

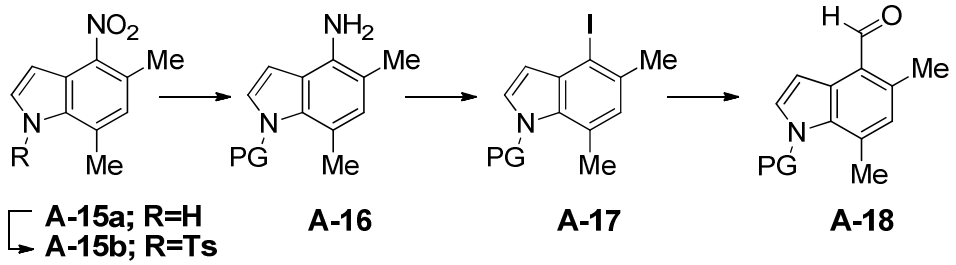


El indol A-9 (X^a = Cl o Br, V^a = CN o CH_2OTHP) se puede transformar hasta el A-11, en donde R^c = alquilo o vinilo, utilizando un acoplamiento de Suzuki con un boronato apropiado (tal como los trifluoro-boratos de alquilo o el complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano-piridina). De una manera alternativa, se puede utilizar un acoplamiento de tipo Negishi empleando un haluro de alquil-zinc en lugar de la reacción de Suzuki. El A-11 (R^c = vinilo) se puede transformar adicionalmente en el A-12 mediante una dihidroxilación de preferencia empleando la ADmix-α, seguida por la disociación oxidativa utilizando $NaIO_4$ y la reducción del aldehído resultante con $NaBH_4$. La alquilación del grupo hidroxilo del A-12 se puede lograr mediante una desprotonación con una base apropiada, de preferencia NaH, y la reacción con un electrófilo apropiado, tal como MeI o SEM-Cl, para proporcionar el A-13. De una manera

alternativa, el A-12 se puede someter a una reacción de Mitsunobu con ftalimida. Finalmente, los indoles de tipo A-13 se pueden convertir hasta el A-14 de acuerdo con el esquema 2 (es decir, A-9 → A-10).

El aldehído, tal como el A-18, se puede preparar como se describe en el esquema 4:

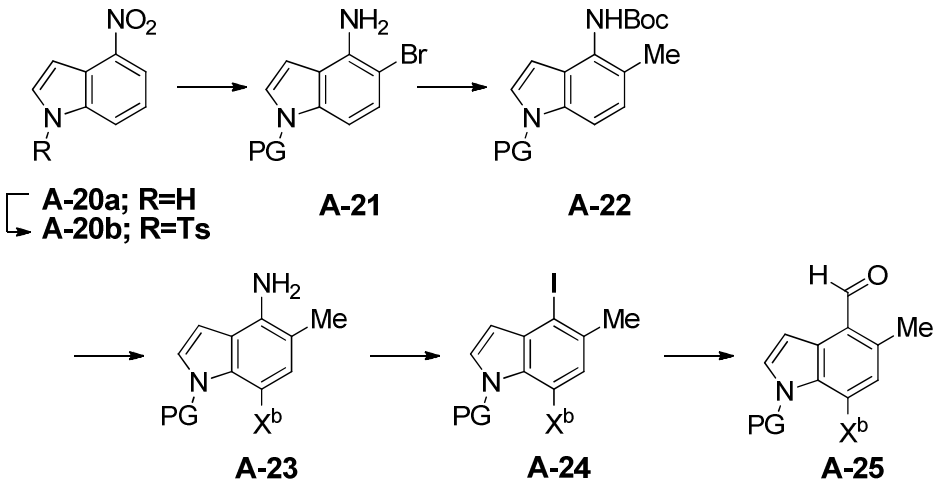
Esquema 4



El indol A-15a (CAS: 1190314-35-2) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-15b. La reducción de la funcionalidad de nitro, de preferencia empleando un metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, puede proporcionar la anilina A-16, la cual se puede convertir hasta el yoduro A-17 después del tratamiento con $NaNO_2$, seguido por I_2. El tratamiento del A-17 con butil-litio en la presencia de N,N-dimetil-formamida (DMF) puede proporcionar el aldehído A-18.

Los compuestos tales como el A-25, en donde X^b = Cl o Br, se pueden preparar mediante la secuencia descrita en el esquema 5:

Esquema 5

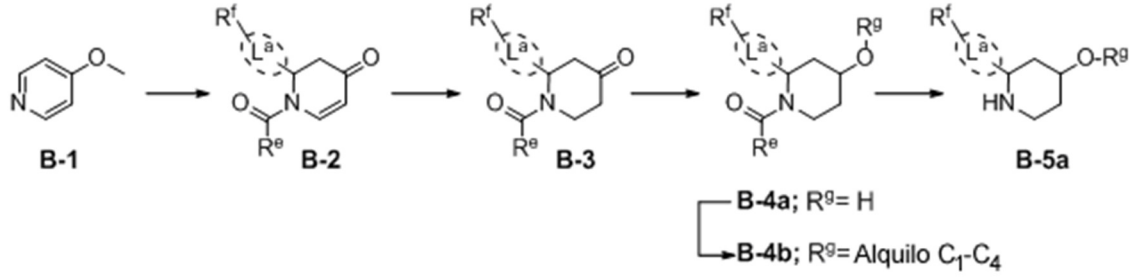


El indol A-20a (CAS: 4769-97-5) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-20b. La reducción de la funcionalidad de nitro del A-20b, de preferencia empleando metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, seguida por bromación, de preferencia con NBS, puede proporcionar el A-21. La protección con Boc de la anilina A-21, seguida por el acoplamiento de Suzuki utilizando metil-trifluoro-borato de potasio, puede proporcionar el A-22. La desprotección mediada por ácido del grupo Boc del A-22, seguida por halogenación utilizando NBS o NCS, puede proporcionar los haluros de tipo A-23. La transformación de la anilina A-23 hasta el aldehído A-25 se puede llevar a cabo de acuerdo con el esquema 4 (es decir, A-17→ A-18).

Los compuestos, tales como B-5a, en donde R^f es H, F, Cl, Br, SMe, o CN; y R^g = H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y L^a es un

grupo arilo opcionalmente sustituido con -R^f; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 6:

Esquema 6

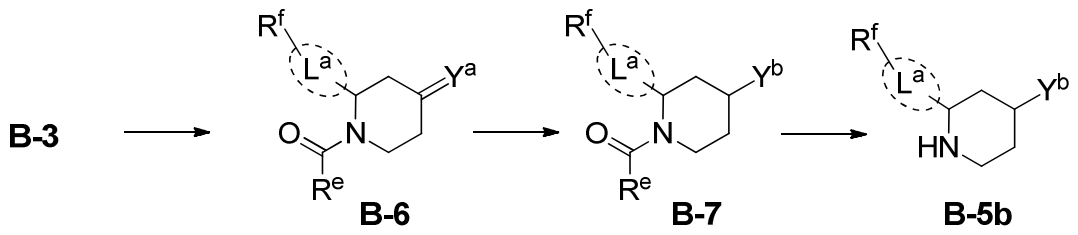


La 4-metoxi-piridina B-1 se puede transformar hasta el compuesto B-2, en donde R^e es un grupo alcoxilo (de preferencia -OPh, -OBn u -O*t*Bu), mediante la N-acilación *in situ* con un cloroformato, tal como cloroformato de bencilo o fenilo, seguida por la adición de un haluro de aril-magnesio, y la subsiguiente hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, el B-2, cuando R^e = O*t*Bu, se puede sintetizar mediante la siguiente secuencia: La reacción del B-1 con cloroformato de fenilo; el tratamiento con un reactivo de arilo de Grignard para instalar el L^a; el tratamiento con KO*t*Bu para convertir el cloroformato de fenilo hasta el grupo protector de Boc; y entonces la hidrólisis mediada por ácido para revelar la cetona. El doble enlace de B-2 se puede someter entonces a una reducción utilizando una elección adecuada de los reactivos tales como L-Selectride®, o

un metal de reducción tal como zinc, para proporcionar la cetona B-3. La reducción también se puede efectuar mediante la hidrogenación sobre Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno presurizada en el intervalo de hasta 20 bar. Entonces el B-3 se puede convertir hasta el alcohol correspondiente B-4a (R^g = H) empleando un reactivo reductor, tal como $NaBH_4$ o $LiBH_4$. La alquilación del B-4a se puede lograr mediante la reacción con un electrófilo, tal como MeI o EtI, en la presencia de una base, tal como NaH, en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetil-formamida, para proporcionar el B-4b (R^g = alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Finalmente, la desprotección del B-4a y el B-4b puede proporcionar el B-5a empleando condiciones tales como hidrólisis básica acuosa (R^e = OPh), hidrogenación catalítica (R^e = OBn), o el tratamiento con ácido (R^e= O*t*Bu).

Los compuestos, tales como el B-5b, en donde Y^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CH_2OH, CH_2CN o NH-Cbz; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 7:

Esquema 7

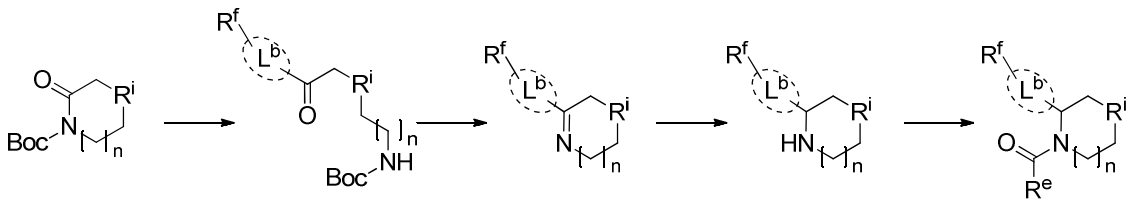


El B-3 puede someterse a una reacción de tipo Wittig utilizando

un haluro de alquil-fosfonio, tal como bromuro de metil-trifenil-fosfonio ($Y^a = CH_2$), bromuro de etil-trifenil-fosfonio ($Y^a = CHCH_3$), o una reacción de tipo Horner-Wadsworth-Emmons, empleando ciano-metil-fosfonato de dietilo (Y^a = CHCN), para proporcionar el B-6. El B-6, cuando $Y^a = CH_2$, puede se puede someter a una borohidratación empleando 9-BBN, seguida por el tratamiento con peróxido de hidrógeno, para proporcionar el B-7 ($Y^b = CH_2OH$). En adición, la hidrogenación del B-6, cuando $Y^a = CHCH_3$ o CHCN, puede proporcionar el B-7 ($Y^b = CH_2CH_3$ o CH_2CN, respectivamente), el cual puede ser una mezcla de diaestereómeros. De una manera alternativa, el compuesto B-7 (cuando Y^b = NHCbz) se puede obtener mediante una condensación del B-3 con sulfinil-amida de terbutilo, en la presencia de un reactivo de deshidratación, tal como $Ti(OiPr)_4$ o $Zr(O\textit{t}Bu)_4$, seguida por una reducción de la sulfinil-imina con $NaBH_4$. La sulfinil-amida resultante se puede tratar entonces con un ácido apropiado, tal como HCl en metanol (MeOH), para proporcionar la amina primaria correspondiente, la cual se puede hacer reaccionar entonces con Cbz-Cl para proporcionar el B-7 (Y^b = NHCbz). La transformación a partir del B-7 al B-5b se puede lograr mediante los métodos convencionales, como se menciona anteriormente (por ejemplo, B-4 a B-5a).

De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11 y B-5c, en donde: $L^b = L^a$, o un heterociclo que está opcionalmente sustituido con R^f; R^i = $-CH_2-$, -CH(OTBDPS)-, -CH(OH)-, o $-C(Me)_2-$; y n = 0 o 1; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8a:

Esquema 8a



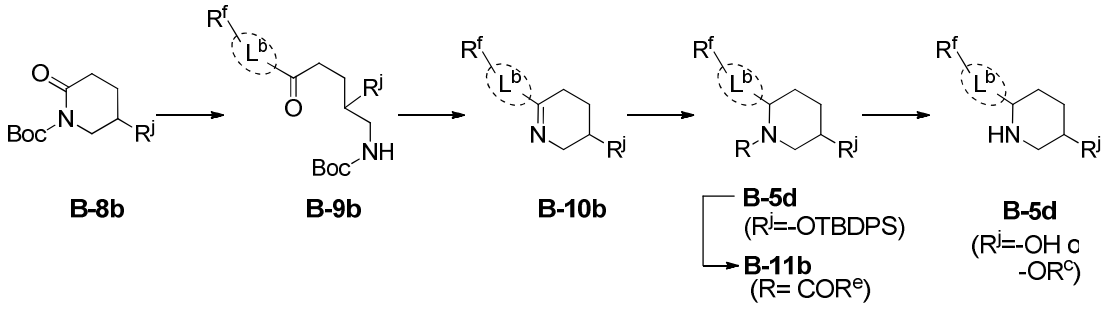
El B-8 se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como el bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9. La desprotección del grupo Boc del B-9 se puede lograr mediante el tratamiento con un ácido adecuado y un solvente, tal como HCl en dioxano. La subsiguiente deshidratación empleando un reactivo, tal como $Ti(OiPr)_4$, puede proporcionar la imina cíclica correspondiente B-10. De una manera alternativa, se puede tener acceso al B-10 directamente mediante el tratamiento del B-9 con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina. El B-10 se puede reducir entonces empleando reactivos tales como $NaBH_4$, para proporcionar el B-5c.

Los compuestos, tales como el B-5c, cuando R^i = -CH(OTB DPS)-, se pueden transformar entonces hasta el alcohol correspondiente (B-11 cuando R^i = -CH(OH)-) como sigue: la protección del nitrógeno con un grupo apropiado, tal como Boc o Cbz; la desprotección del grupo TBDPS mediante el tratamiento con un anión de fluoruro nucleofílico, de preferencia por medio del uso de TBAF en tetrahidrofurano (THF), o mediante hidrólisis con HCl en MeOH; y entonces mediante los métodos descritos en el esquema 6

(por ejemplo, B-4a a B-5a), para liberar la amina.

De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11b y B-5d, en donde: R^j = OTBDPS u OR^g; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8b:

Esquema 8b

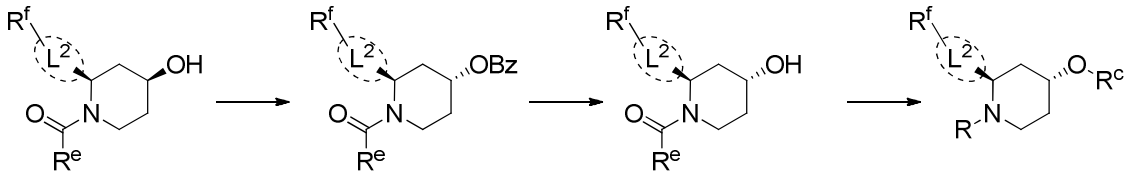


El B-8b (cuando R^j = CH(OTBDPS)) se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como bromuro de (4-ciano-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9b. La desprotección del grupo Boc del B-9b, seguida por la formación de imina, se puede lograr mediante el tratamiento con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina, para proporcionar el B-5d (R^j = OTBDPS), el cual entonces se puede transformar hasta el B-11b. El B-11b (cuando R^j = OTBDPS) se puede transformar entonces hasta el B-5d (en donde R^j = OH, o OR^c) mediante los métodos convencionales descritos en el esquema 6.

Los compuestos, tales como B-4a o B-11, se pueden transformar hasta el diaestereómero correspondiente, como se muestra en el esquema 9. Se debe observar que la estereoquímica

relativa mostrada en el esquema 9 está destinada para propósitos ilustrativos solamente, y no especifica una configuración absoluta particular. Típicamente, las reacciones proporcionan una mezcla de diaestereómeros en términos generales con un diaestereómero en exceso del otro.

Esquema 9

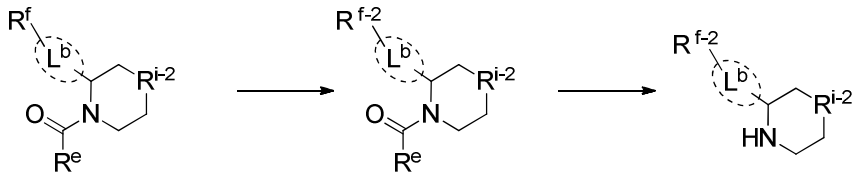


La inversión estereoquímica del hidroxilo del B-4a o del B-11 se puede lograr mediante la reacción con un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, bajo condiciones de reacción de tipo Mitsunobu en un solvente adecuado, de preferencia en tetrahidrofurano (THF), para proporcionar el B-13. La subsiguiente saponificación empleando condiciones tales como K_2CO_3 en metanol (MeOH), puede dar el B-14. El B-14 se puede transformar entonces hasta el B-15, y entonces hasta la amina B-5e, empleando métodos similares a como se describen en el esquema 6 (por ejemplo, B-4a a B-5a).

Los compuestos, tales como B-5f; en donde R^{f-2} es COO-alquilo; y R^{i-2} es $-CH(OR^g)-$ o $-C(Me)_2-$; se pueden preparar de

acuerdo con el esquema 10.

Esquema 10

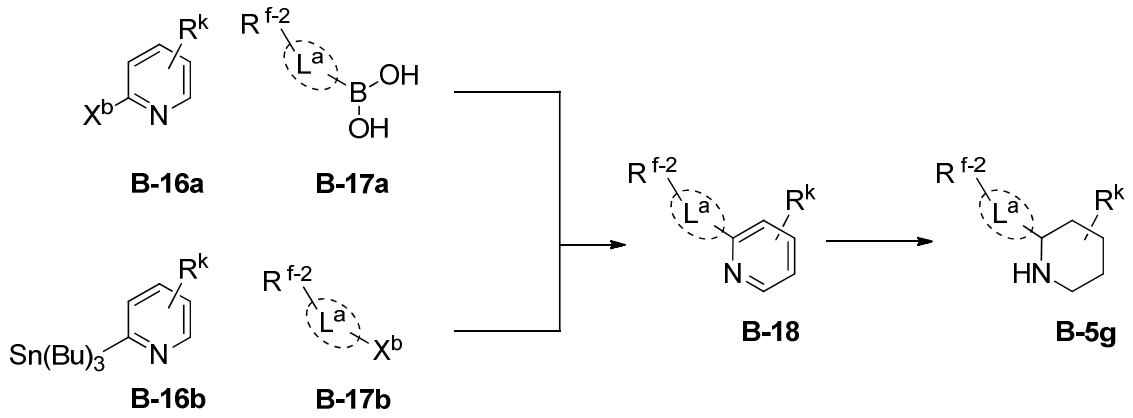


B-4a, B-4b, B-11, B-15 → **B-4c** → **B-5f**

El B-4a, B-4b, B-11, o B-15, cuando R^f = CN, se puede someter a hidrólisis del grupo nitrilo empleando una fuente de hidróxido, de preferencia hidróxido de bario, en un solvente adecuado, de preferencia una mezcla de *i*PrOH/H_2O, a temperaturas de entre 80°C y 110°C. El ácido subsiguiente se puede transformar entonces hasta los alquil-ésteres correspondientes B-4c utilizando reactivos tales como trimetil-silil-diazometano, en una mezcla de solventes de tolueno/metanol (R^{f-2} = CO_2Me), o por medio del tratamiento con un solvente alcohólico anhidro con un ácido, tal como HCl metanólico. De una manera alternativa, el B-4b, B-11, o B-15, cuando R^f = Cl o Br, se puede transformar hasta el B-4c, respectivamente, mediante una carbonilación empleando monóxido de carbono en la presencia de una base, tal como trietil-amina, y un catalizador de paladio con un ligando apropiado, tal como (*rac*-BINAP)$PdCl_2$, en un solvente adecuado, tal como metanol. La desprotección del B-4c se puede llevar a cabo mediante la aplicación de los métodos como se describen en el esquema 6, para proporcionar el B-5f.

Los compuestos, tales como B-5g, en donde R^k = alquilo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 11:

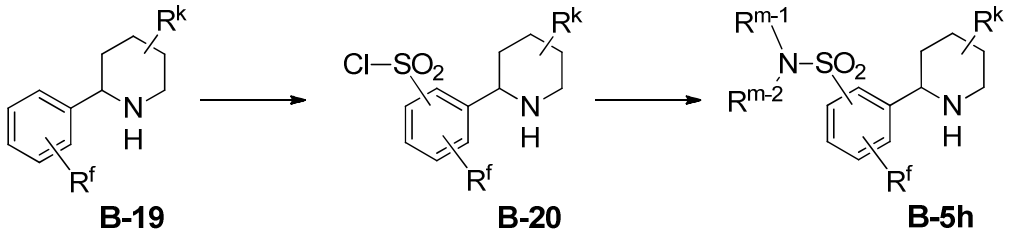
Esquema 11



Los compuestos de tipo B-16a (cuando X^b = Cl, Br o I) se pueden hacer reaccionar con un boronato orgánico apropiadamente sustituido (B-17a), utilizando condiciones de reacción de tipo Suzuki, para proporcionar el B-18. De una manera alternativa, el B-18 se puede preparar a partir de los compuestos de tipo B-16b y B-17b por medio del método de acoplamiento de tipo Stille. Una reducción del anillo de piridina del B-18 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un catalizador, tal como PtO_2, bajo una atmósfera de hidrógeno, en un solvente adecuado, tal como metanol, en la presencia de un ácido, tal como HCl, para proporcionar la piperidina B-5g.

Los compuestos, tales como el B-5h, se pueden preparar mediante la ruta ilustrada en el esquema 12, en donde R^{m-1} y R^{m-2} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o alquilo.

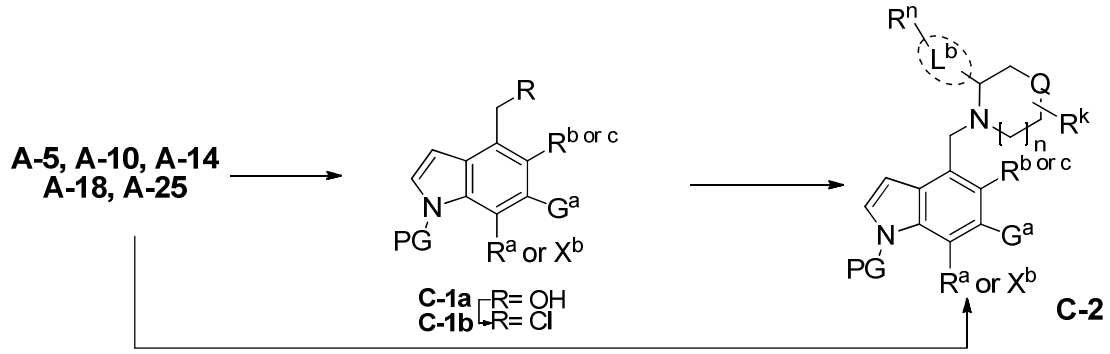
Esquema 12



La sulfonilación de los compuestos, tales como el B-19, cuando R^f = H, Br, Cl, o F, se puede llevar a cabo empleando un reactivo, tal como ácido cloro-sulfónico, para proporcionar el B-20, el cual subsiguientemente se puede tratar con una amplia variedad de aminas primarias (R^{m-1}-NH_2) y secundarias ($R^{m-1}R^{m-2}$-NH), tales como amoníaco o metil-amina, para proporcionar el B-5h.

Los compuestos, tales como el C-2, en donde R^n = -R^f, R^{f-2}, o -$SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$; y Q = R^i, R^{i-2} u O; y R^b y R^c son grupos independientes, respectivamente; se pueden preparar como se ilustra en el esquema 13.

Esquema 13

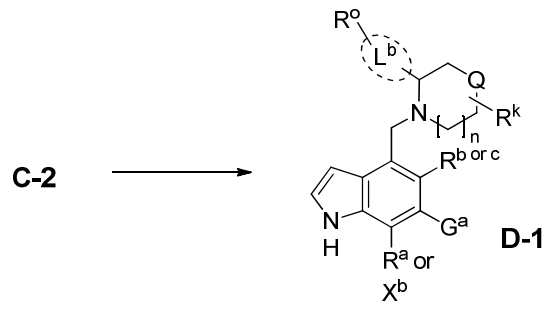


Los indol-aldehídos, tales como A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25,

se pueden reducir mediante un reactivo donador de hidruro, en un solvente adecuado, tal como $NaBH_4$, en una mezcla de metanol/ tetrahidrofurano (THF), para proporcionar el C-1a. La subsiguiente conversión del hidroxilo resultante hasta el cloruro C-1b se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con cloruro de metan-sulfonilo y Et_3N, o haciendo reaccionar directamente con cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio. El C-1b se puede hacer reaccionar con una amina cíclica, tal como B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e B-5f, B-5g, B-5h, o con las aminas cíclicas comercialmente disponibles, tales como el éster de ácido 4-(morfolin-3-il)-benzoico, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C, para proporcionar el C-2. De una manera alternativa, los aldehídos A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25 se pueden acoplar con las aminas cíclicas descritas anteriormente, empleando condiciones de alquilación reductiva, por ejemplo, el tratamiento con triacetoxi-borohidruro de sodio en DCE, para proporcionar el C-2.

Los compuestos, tales como el D-1, en donde $R^o = R^n$, $CONH_2$, o COOH, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 14.

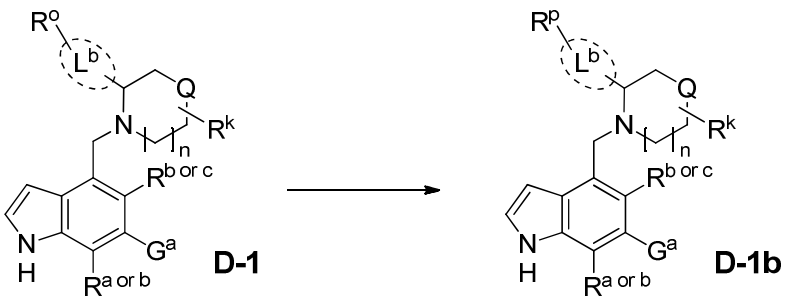
Esquema 14



La desprotección del PG (PG = Ts o Boc) en el compuesto C-2 se puede lograr mediante el tratamiento con una base, tal como KOH, en un solvente adecuado, tal como etanol, a temperaturas en el intervalo de 80°C a 120°C, bajo irradiación con microondas, para proporcionar el D-1. La desprotección del PG a partir del C-2 cuando R^o = CN también puede dar como resultado la reacción concomitante del nitrilo para proporcionar el D-1, en donde R^o = -COOH o $-CONH_2$. De una manera alternativa, la transformación del C-2, cuando (PG= Boc) hasta el D-1 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una fuente de hidróxido, tal como KOH o LiOH, en un sistema de solventes adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/ metanol/H_2O, a temperaturas en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta 100°C. En adición, el tratamiento del C-2, cuando PG = Boc, con un ácido apropiado, tal como ácido trifluoro-acético (TFA), en un solvente, tal como CH_2Cl_2, a una temperatura de preferencia de 0°C, puede proporcionar el D-1.

Los compuestos, tales como el D-1b, en donde R^p = CH_2OH, CH_2NH_2, $CONR^{m-1}R^{m-2}$, o tetrazol, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 15.

Esquema 15



El D-1, cuando R^o = COOR, COOH, o CN, se puede elaborar adicionalmente utilizando un reactivo reductor tal como $LiAlH_4$ en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas de entre 0°C y 50°C, para proporcionar el D1-b (R^p = CH_2OH, CH_2NH_2). De una manera alternativa, el D-1, cuando R^o = COOH, también se puede acoplar con una amplia variedad de aminas primarias y secundarias ($HNR^{m-1}R^{m-2}$), tales como metil-amina, o con sulfonamidas, tales como metan-sulfonamida, empleando condiciones de formación de enlace de amida que son bien conocidas por los expertos en este campo, para proporcionar las amidas de tipo D-1b. En adición, el D-1, cuando R^o = CN, se puede transformar hasta el D-1b (R^p= tetrazol), mediante el tratamiento con reactivos que contengan azida, tales como azida de sodio, en la presencia de catalizadores, tales como clorhidrato de trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como cloro-benceno, a una temperatura elevada de entre 100°C y 150°C.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como los materiales ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos

conocidos generalmente por los expertos en este campo. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la composición comprende cuando menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllos descritos en la presente. Para los propósitos de la presente invención, a menos que sean designados de otra manera, los solvatos e hidratos se consideran generalmente como composiciones. De preferencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes

y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosos, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas

composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como mono-estearato de glicerilo o di-estearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el suministro transdérmico incluyen los solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, son adecuadas en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se puede suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o en una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

También se contempla que las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones, suspensiones para los ojos, y similares, para su administración tópica, están dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como “estabilizantes”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Usos Profilácticos y Terapéuticos

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del factor B, propiedades moduladoras de la senda de complemento, y la modulación de las propiedades de la senda alternativa del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde se induce la activación del complemento, mediante las interacciones de anticuerpo-antígeno, mediante un componente de una enfermedad autoinmune, o mediante un daño isquémico.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la

degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) de la invención. En ciertas modalidades, los pacientes que sean actualmente asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los métodos para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluyen, pero no se limitan a, los métodos para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de la formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para

prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet,

coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención. Los ejemplos de las enfermedades o de los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del

inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad

efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis anca, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedad de depósito denso, enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de glomerulonefritis, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una modalidad

específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no

se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En otras modalidades, los compuestos de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

En otra modalidad, los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampolletas de sangre, kits de diagnóstico, y otro equipo utilizado en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en estos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la senda de complemento asociada con el muestreo de sangre.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la

misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo,* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o

diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un

ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas, y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de

una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en

donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sepa que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los co-factores útiles incluyen inhibidores del complemento (tales como los inhibidores del factor D, del receptor C5a y anticuerpo o Fabs contra C5, C3, properidina, factor H, y similares), los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como un anticuerpo o FAB contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de sobrevivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros co-factores útiles incluyen los co-factores aliviadores de síntomas, incluyendo

los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la senda de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas modalidades, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin y los inhibidores de VEGF-R2, incluyendo pazopanib, sutent, inifanib, y los inhibidores de VEGF-R2 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2010/066684) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente modulador de las células-B o de las células-T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos del mismo, y similares). En

particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para esclerosis múltiple (MS) seleccionado a partir de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex, y similares.

En una modalidad, la invención proporciona un método para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). La invención proporciona además métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, mediante la modulación de la actividad del factor B, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para utilizarse como un medicamento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la

activación de la senda alternativa del complemento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de una subfórmula de las mismas, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. Más particularmente, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un sujeto, caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de las subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. De una manera más particular, la invención proporciona los usos de los compuestos proporcionados en la presente, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento o del ciclo de amplificación C3 de la senda alternativa. En ciertas modalidades, el uso es en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado a partir de las enfermedades retinales (tales como degeneración macular relacionada con el envejecimiento).

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno

asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan los usos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas modalidades, se proporcionan los usos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde la activación del complemento es inducida por las interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por un daño isquémico.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). En ciertas modalidades, los pacientes que actualmente sean asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o en la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluye, pero no se limita a, los usos en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de

la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular, o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona los usos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad

inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción,

neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero,

incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la

introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante

terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación

(bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación

de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa,

fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada,

uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por

hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del

complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular

relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio,

angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, atero-esclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una

enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes,

artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía

diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos

pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por híper-sensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el 4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal,

trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-

fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios,

inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria

mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante los

métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Entre otras, se pueden emplear las siguientes pruebas in vitro.

Los siguientes ejemplos, aunque representan las modalidades preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas

9-BBN	9-borabiciclo-[3.3.1]-nonano
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
APCI	ionización química a presión atmosférica
app	aparente

aq.	acuoso
atm	atmósfera
BINAP	2,2′-bis-(difenil-fosfino)-1,1′-binaftilo
Boc	terbutiloxi-carboxilo
br.	amplia
Bu	butilo
BuOH	butanol
Bz	benzoílo
calcd.	calculado
Cbz	carboxi-bencilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloro-etano
DEA	dietil-amina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL-H	hidruro de di-isobutil-aluminio
DIPEA	*N*,*N*-di-isopropil-etil-amina
DMAP	4,4-dimetil-amino-piridina
DME	1,2-dimetoxi-etano
DMF	*N*,*N*-dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
dppp	1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano
EDC-HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida

ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
g	gramos
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-aza-benzo-triazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil-uronio metanaminio
HC	condición de HPLC
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
IPA, *i*PrOH	2-propanol
IR	espectroscopía infrarroja
L	litro(s)
M	molar
MHz	mega Hertz
m	multiplete
Me	metilo
MeI	yodo-metano
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
min	minutos

mL	mililitro(s)
mmol	milimoles
MS	espectrometría de masas
Ms	metansulfonilo
m/z	proporción de la masa a la carga
N	normal
RMN	resonancia magnética nuclear
PBS	suero regulado con fosfato
Pd/C	paladio sobre carbón
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
rac	racémico
rel	información estereoquímica relativa (por ejemplo, *trans* o *cis*), y no denota estereoquímica absoluta de la información estereoquímica acompañante
r.t.	temperatura ambiente
RP-	fase inversa
s	singulete
satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SO_3.Py, SO_3-Py	complejo de trióxido de azufre-piridina
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio

TBDPS	terbutil-difenil-sililo
TBDPSCl, TBDPS-Cl	cloruro de terbutil-difenil-sililo
TEA, Et_3N	trietil-amina
ter-	terciario
TFA	ácido trifluoro-acético
TFE	2,2,2-trifluoro-etanol
THF	tetrahidrofurano (THF)
TMS	trimetil-sililo
TMSOTf	trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo
TMSP	3-trimetil-silil-propionato-2,2,3,3-d_4 de sodio
t_r	tiempo de retención
Tris	tris-(hidroxi-metil)-amino-metano
Ts	*p*-toluen-sulfonilo
TsOH	ácido *p*-toluen-sulfónico
v/v	volumen por volumen
w/v	peso por volumen

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. A menos que se informe de otra manera, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente, se puede preparar *in situ* y/o se pueden aislar. Se debe considerar que se dan a conocer todas las formas tautoméricas de los

compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente. Las temperaturas se dan en centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los intermediarios, y de los materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Todas las reacciones se llevan a cabo bajo nitrógeno o argón a menos que se informe de otra manera. Las rotaciones ópticas se midieron en MeOH, utilizando la línea D de un foco de sodio.

La RMN de protones (^{1}H RMN) se conduce en un solvente

deuterado. En ciertos compuestos que se dan a conocer en la presente, uno o más cambios de ^{1}H se traslapan con las señales de proteo-solvente residuales; estas señales no se han reportado en la sección experimental proporcionada posteriormente en la presente.

Se reportan múltiples masas de iones progenitores para los datos de espectroscopía de masas cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo. El bromo existe como una proporción molar de aproximadamente 1:1 de ^{79}Br:^{81}Br. Por consiguiente, un compuesto con un solo átomo de bromo exhibirá dos iones de masa progenitores que tienen una diferencia de 2 amu.

Se emplearon los siguientes métodos de preparación para la RP-HPLC.

HC-A:

- Fase estacionaria: Waters SunFire^{MR} Prep C18 OBD^{MR} 5 micras, 30 x 100 milímetros.
- Fase móvil: gradiente, agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento / acetonitrilo.

HC-B:

- Fase estacionaria: Gemini® NX 5 micras C18 110A 100 x 30 milímetros
- Fase móvil: gradiente, agua con 0.1 por ciento (28 por ciento de hidróxido de amonio) / acetonitrilo.

Se proporcionan la estereoquímica absoluta y/o las rotaciones ópticas para las modalidades de la invención donde sea aplicable. La invención contempla todas las formas estereoquímicas de los compuestos proporcionados en la presente. Cuando se proporciona la estereoquímica absoluta, la evaluación se hizo por medio de difracción de rayos-X, y/o correlación química, y/o cuando menos un centro quiral fue a partir de un material de partida enantiopuro comercial adquirido (>15:1 er). En algunas instancias, los compuestos contienen dos o más centros quirales. La estereoquímica relativa de estos compuestos se evaluó por medio de estudios de RMN y/o difracción de rayos-X. En estos casos, los compuestos se identifican con el prefijo "*rel*" seguido por la nomenclatura *R/S*. Se debe observar que, en las instancias en donde se utiliza "*rel*", el R/S solamente proporciona información estereoquímica relativa (por ejemplo, *trans* o *cis*), y no denota la estereoquímica absoluta. En algunas instancias, no se determinó la estereoquímica relativa de un par diaestereomérico y, por consiguiente, los diaestereómeros individuales se identifican por el tiempo de retención bajo las condiciones de HPLC delineadas, y los apelativos "diaestereómero-1" o "diaestereómero-2", o "un solo diaestereómero" cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

En el caso de una muestra racémica, incluyendo intermediarios, los enantiómeros se separan mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral y se identifican/diferencian ya

sea mediante el tiempo de retención en la HPLC empleando una fase estacionaria quiral y los apelativos “enantiómero-1" o "enantiómero-2”, y/o mediante un signo de “+" o "-“ específico haciendo referencia a la rotación de la luz polarizada cuando están disponibles estos datos.

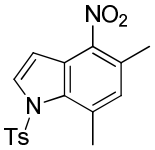
En las instancias cuando se identifican diaestereómeros individuales, que son racémicos, pero no se determina la estereoquímica relativa, entonces los compuestos son designados con el símbolo “(±) junto con el apelativo “diaestereómero-1" o "diaestereómero-2”, o “un solo diaestereómero” si solamente un se aísla y/o está disponible un isómero.

En las instancias en donde está disponible una rotación específica cualitativa, pero no se determina la estereoquímica relativa, los diaestereómeros individuales se identifican como “+" o "-" junto con la designación “diaestereómero-1" o "diaestereómero-2”, o “un solo diaestereómero” cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

En algunas instancias en que los ejemplos poseen un grupo funcional ácido como tal durante los procedimientos finales de purificación, las muestras pueden contener una mezcla indeterminada del ácido libre junto con las sales de potasio y/o litio del compuesto del título. Los pequeños cambios en la cantidad de sal presente pueden cambiar el cambio químico observado o la intensidad para algunos picos en los espectros de ^{1}H RMN.

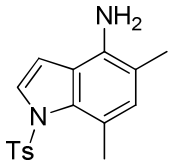
Intermediario 1-1:

Intermediario 1-1-A; 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1*H*-indol



A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1*H*-indol (CAS; 1190314-35-2, 10 gramos, 52.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (200 mililitros), se le agregó en porciones NaH (3.2 gramos, al 60 por ciento en aceite mineral, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C. A la suspensión roja se le agregó TsCl (15.0 gramos, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. En este punto, la reacción se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se diluyó con H_2O, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido color café obtenido se lavó sucesivamente con H_2O, MeOH, y heptano. El sólido se secó para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 345.1 (M+H).

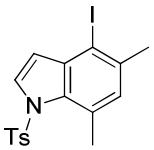
Intermediario 1-1-B; 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina



A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-1-A** (17 gramos, 49.4 milimoles) en metanol (MeOH)

(50 mililitros)/EtOAc (300 mililitros), se le agregó Zn (16.1 gramos, 247 milimoles). La suspensión se enfrió hasta 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo AcOH (30 mililitros) durante 30 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. El matraz se removió del baño de hielo, y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de Celite®/5 por ciento de $NaHCO_3$ acuoso/ EtOAc, y entonces la mezcla básica se agitó vigorosamente durante 0.5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y entonces se filtraron. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H).

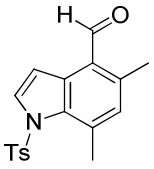
Intermediario 1-1-C; 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol



A una suspensión de la 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina, el intermediario **1-1-B** (7.70 gramos, 24.5 milimoles) en H_2O (80 mililitros)/EtOAc (150 mililitros), se le agregó HCl acuoso concentrado (4.3 mililitros, 49.0 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (2.0 gramos, 29.4 milimoles) en H_2O (20

mililitros) durante 15 minutos, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Una vez que la adición se terminó, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le agregó por goteo una solución de KI (12.2 gramos, 73.5 milimoles) en H_2O (20 mililitros) durante 15 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ medio-saturado, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y entonces las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 91/9 a 85/15)]. El residuo resultante se trituró con Et_2O, y entonces el sólido se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Intermediario 1-1; 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído

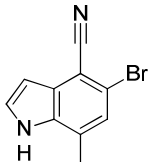


A una solución del 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-1-C** (950 miligramos, 2.1 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.33 mililitros, 4.2 milimoles) en ciclopentil-metil-

éter (22 mililitros), se le agregó *n*-butil-litio en hexano (2.2 M, 1.3 mililitros, 2.8 milimoles) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó *n*-butil-litio en hexano adicional (2.2 M, 0.19 mililitros, 0.42 milimoles). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se apagó con metanol (2 mililitros) y $NaHSO_4$ 1M acuoso (4.5 mililitros), y se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [(10 por ciento de CH_2Cl_2/heptano)/(20 por ciento de EtOAc/CH_2Cl_2) = 100/0 a 50/50], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

Intermediario 1-2:

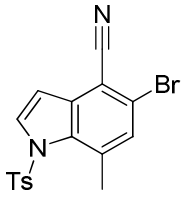
Intermediario 1-2-A; 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbonitrilo



A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio 1M en tetrahidrofurano (THF) (249 mililitros, 249 milimoles), se le agregó 2-bromo-4-metil-5-nitro-benzonitrilo (15 gramos, 62.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) por goteo mientras que se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de -20°C. Después de terminarse la adición, la mezcla se colocó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción

entonces se enfrió hasta menos de -20°C, y se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de 0°C. A la mezcla se le agregaron Celite® y $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (50 mililitros). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y se filtró a través de un cojín de SiP_2, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/EtOAc (aproximadamente 1/1). El filtrado se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de una mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1. (M-H).

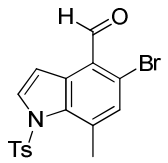
Intermediario 1-2-B; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo



A una suspensión del 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-A** (11.99 gramos, 51 milimoles), TsCl (14.58 gramos, 77 milimoles), y cloruro de trietil-bencil-amonio (1.162 gramos, 5.10 milimoles) en CH_2Cl_2 (300 mililitros), se le agregó NaOH (3.06 gramos, 77 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se apagó con H_2O, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó adicionalmente con CH_2Cl_2, y la mezcla se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, y la capa orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se

trituró con metanol y el sólido se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 387.2, 389.2. (M-H).

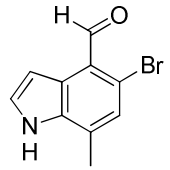
Intermediario 1-2-C; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-B** (10 gramos, 25.7 milimoles) en tolueno (500 mililitros) a -78°C, se le agregó DIBAL-H 1M (38.5 mililitros, 38.5 milimoles) en tolueno durante 10 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 75 minutos. La reacción entonces se apagó con metanol a -78°C. A la mezcla se le agregó entonces HCl acuoso 5N (100 mililitros), y la mezcla de reacción se colocó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo tiempo, se agregó un exceso de tartrato de Na^+/K^+ sólido (Sal de Rochelle), seguido por H_2O (100 mililitros). La mezcla entonces se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se dividió. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad

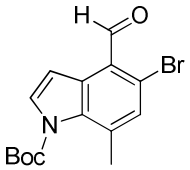
de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 392.0; 394.0 (M+H).

Intermediario 1-2-D; 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-C** (6.5 gramos, 16.57 milimoles) en 1,4-dioxano (50 mililitros)/H_2O (5 mililitros), se le agregó KOH (2 gramos, 35.6 milimoles). La mezcla se agitó a 100°C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2, y la mezcla se lavó con H_2O y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 235.9, 238.0 (M-H).

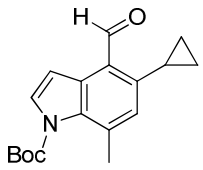
Intermediario 1-2-E; 5-bromo-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-D** (3.6 gramos, 15.12 milimoles) en CH_3CN se le agregó Boc_2O (7.02 mililitros, 30.2 milimoles), seguido por DMAP (0.185 gramos, 1.512 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Entonces la reacción se apagó con H_2O. Toda la mezcla se agitó vigorosamente durante 0.5

horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2 = 85/15], para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 338.0, 340.0 $(M+H)^+$.

Intermediario 1-2; 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo

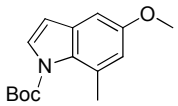


A una suspensión del 5-bromo-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2-E** (9.5 gramos, 14.05 milimoles) en tolueno (50 mililitros)/H_2O (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Cs_2CO_3 (27.5 gramos, 84 milimoles), ciclopropil-tetrafluoro-borato de potasio (4.16 gramos, 28.1 milimoles), y Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2.62 gramos, 5.62 milimoles), seguidos por $Pd(OAc)_2$ (0.631 gramos, 2.81 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18]. El sólido resultante se trituró con

heptano, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 300.3 $(M+H)^+$.

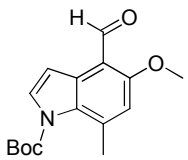
Intermediario 1-3:

Intermediario 1-3-A; 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 5-metoxi-7-metil-1*H*-indol (CAS: 61019-05-4, 9.69 gramos, 60.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (200 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc_2O (19.54 mililitros, 84 milimoles), DMAP (0.734 gramos, 6.01 milimoles), y Et_3N (10.05 mililitros, 72.1 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 262.2 (M+H).

Intermediario 1-3; 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo

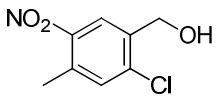


A una solución de *N*-metil-formanilida (10.49 mililitros, 85 milimoles) en CH_2Cl_2 (68 mililitros), a temperatura ambiente, se le

agregó por goteo cloruro de oxalilo (7.44 mililitros, 85 milimoles) durante 30 minutos. La mezcla se agitó luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se agregó entonces por goteo durante 45 minutos a una solución de 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3-A** (16.99 gramos, 65 milimoles) en CH_2Cl_2 (70 mililitros) a -14°C. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas a -14°C. La reacción se apagó con agua helada, y entonces se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 290.1 (M+H).

Intermediario 1-4:

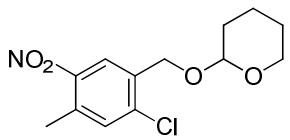
Intermediario 1-4-A; (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol



A una solución del ácido 2-cloro-4-metil-5-nitro-benzoico (CAS; 101580-96-5, 15 gramos, 69.6 milimoles), y trietil-amina (11.1 mililitros, 80 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros), se le agregó cloruro de 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-il-carbono (19.2 gramos, 80 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El sólido blanco resultante se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros). Al filtrado se le agregó $NaBH_4$ (3.2 gramos, 83 milimoles)

a 0°C, seguido por H_2O (50 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La reacción se apagó mediante $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y entonces se filtraron a través de un tapón de SiO_2, que se enjuagó con EtOAc. El residuo se concentró y entonces se trituró con heptano. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

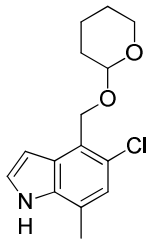
Intermediario 1-4-B; 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano



A una solución del (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-A** (23 gramos, 114 milimoles), y 3,4-dihidro-2H-pirano (20.9 mililitros, 228 milimoles) en CH_2Cl_2 (500 mililitros), se le agregó *p*-toluen-sulfonato de piridinio (5.7 gramos, 22.8 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 96/4), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 -1.91 (m, 2H), 1.43 -1.68 (m, 4H).

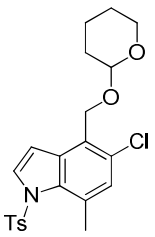
Intermediario 1-4-C; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1*H*-indol



A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio (1M en tetrahidrofurano (THF), 200 mililitros, 200 milimoles), se le agregó por goteo 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano, el intermediario **1-4-B** (14 gramos, 49.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) a menos de -20°C. Después de terminarse la adición, el matraz se removió del baño de hielo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta menos de -20°C. La reacción se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con H_2O y

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin mayor purificación. Para propósitos de caracterización, el producto se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2)] = 69/31], para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, J = 11.12 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 -1.75 (m, 2H), 1.43 -1.59 (m, 4H).

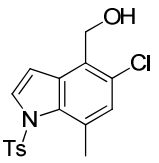
Intermediario 1-4-D; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1*H*-indol



A una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1*H*-indol, el intermediario **1-4-C** (8.95 gramos, 32 milimoles) en CH_2Cl_2 (150 mililitros), a 0°C, se le agregó NaOH (2.56 gramos, 64.0 milimoles), seguido por cloruro de trietil-bencil-amonio (0.729 gramos, 3.20 milimoles), y TsCl (12.20 gramos, 64.0 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 17 horas, se agregaron NaOH adicional (1.28 gramos, 32.0 milimoles), y TsCl (6.10 gramos, 32.0 milimoles). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18 entonces 79/21], para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 -1.75 (m, 2H), 1.38 -1.58 (m, 4H).

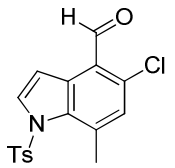
Intermediario 1-4-E; (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol



Una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-4-D** (4.1 gramos, 9.5 milimoles), y TsOH H_2O (359 miligramos, 1.9 milimoles) en EtOH (50 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por

ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

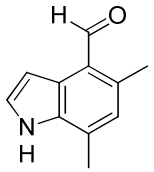
Intermediario 1-4; 5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E** (3.3 gramos, 9.5 milimoles), y *N*-etil-di-isopropil-amina (8.3 mililitros, 47.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros)/sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), se le agregó SO_3.Py (4.5 gramos, 28.4 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se apagó mediante metanol (MeOH). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se diluyó con H_2O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El residuo resultante se trituró con metanol para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

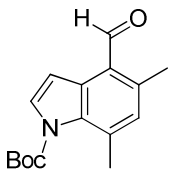
Intermediario 1-5:

Intermediario 1-5-A; 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (2 gramos, 6.11 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), se le agregó TBAF en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 12 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 60°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 174.3 (M+H).

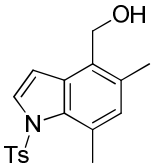
Intermediario 1-5; 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-5-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-2-E**. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

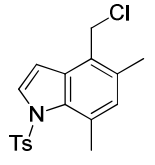
Intermediario 1-6:

Intermediario 1-6-A; (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol



A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (3 gramos, 9.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros)/MeOH (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $NaBH_4$ (1 gramo, 26.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 328.2 (M-H) (ESI+) *m/z* 312.3 (M-OH).

Intermediario 1-6; 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol

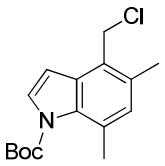


A una solución del (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-6-A** (3 gramos, 9.11 milimoles) en CH_2Cl_2 (80 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de *N*-(cloro-metilen)-N-metil-metanaminio (CAS: 3724-43-4, 2 gramos, 15.62 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente

durante 0.75 horas, y entonces se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento a 0°C. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó sucesivamente con LiCl acuoso 0.2M, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró. El residuo resultante se trituró con Et_2O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 312.4 $(M-Cl)^+$.

Intermediario 1-7:

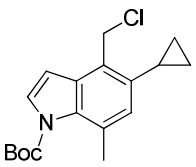
4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Intermediario 1-8:

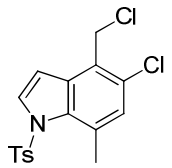
4-(cloro-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.63 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, J = 0.76 Hz, 3H), 2.11 -2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 -1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

Intermediario 1-9:

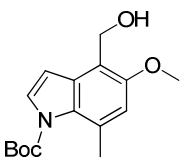
5-cloro-4-(cloro-metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol



El compuesto del título se sintetizó a partir del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Intermediario 1-10

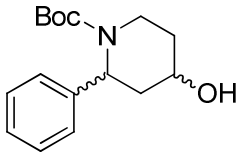
4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1 gramo, 3.46 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (0.3 gramos, 7.93 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces dos veces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.57 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Intermediario 2-1:

Intermediario 2-1-A; (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica)

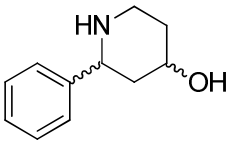


mezcla diaestereomérica ;

A una solución del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 500 miligramos, 1.816 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C, se le agregó L-Selectride® (2.2 mililitros, 2.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 1.75 horas. La reacción entonces se apagó con NH_3 7N en metanol (MeOH) a -78°C, y entonces se agitó a -78°C durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces NH_4Cl

acuoso saturado, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18], para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 278.4 (M+H).

Intermediario 2-1; (±)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica)

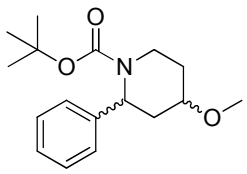


mezcla diaestereomérica

Una mezcla del (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (200 miligramos, 0.721 milimoles) en HCl 4M en dioxano (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 211.1 (M-H).

Intermediario 2-2:

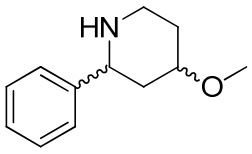
Intermediario 2-2-A; (±)-4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica)



mezcla
diaestereomérica

A una solución del (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (220 miligramos, 0.793 milimoles), y MeI (100 microlitros, 1.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (70 miligramos, 1.750 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 3 horas, y entonces se apagó con $NHSO_4$ acuoso saturado. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 5 minutos. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 292.4 (M+H).

Intermediario 2-2; (±)-4-metoxi-2-fenil-piperidina (mezcla diaestereomérica)



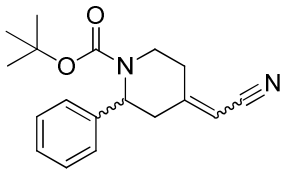
mezcla
diaestereomérica

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-metoxi-2-

fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-2-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

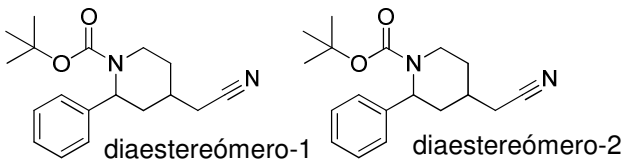
Intermediario 2-3:

Intermediario 2-3-A; (±)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de ciano-metil-fosfonato de dietilo (1.2 gramos, 6.77 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (al 60 por ciento en aceite, 0.27 gramos, 6.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros). A la suspensión a 0°C, se le agregó una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1.2 gramos, 4.36 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con $NHSO_4$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 por evaporación instantánea (heptano/EtOAc = 78/22), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 299.7 (M+H).

Intermediario 2-3-B; (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) y **(±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



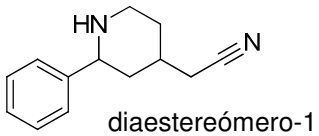
Una suspensión del (±)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-3-A** (1 gramo, 3.35 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (300 miligramos, 3.35 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 15.5 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 80/20), para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 2.74 (br. dd, J = 12.10, 12.60 Hz, 1H), 2.40 -2.48 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 1.56 -1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 -1.26 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.29 - 7.35

(m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, J = 5.94, 9.73 Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 -2.35 (m, 2H), 1.96 -2.10 (m, 2H), 1.66 -1.77 (m, 1H), 1.34 -1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H).

Intermediario 2-3; (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1)

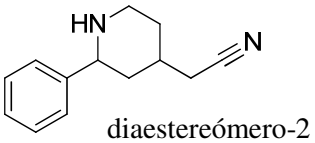


diaestereómero-1

El compuesto del título se preparó a partir del (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.3 (M+H).

Intermediario 2-4:

(±)-(2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2)

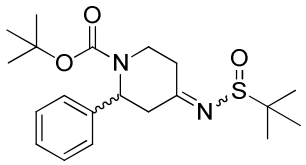


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H).

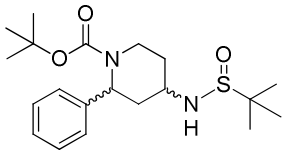
Intermediario 2-5:

Intermediario 2-5-A; (±)-4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1 gramo, 3.63 milimoles), y (±)-2-metil-propan-2-sulfinamida (0.6 gramos, 4.95 milimoles) en $Zr(O\text{-}t\text{Bu})_4$ en tolueno (15 mililitros, 7.50 milimoles), se agitó a 100°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH_2Cl_2. A la mezcla se le agregó entonces Celite®, seguido por $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se agitó durante 0.25 horas, y entonces se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica entonces se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 379.4 (M+H).

Intermediario 2-5-B; 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo

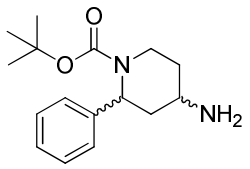


mezcla diaestereomérica

A una solución del 4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo, el intermediario **2-5-A** (600 miligramos, 1.585 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros) a 0°C, se

le agregó $NaBH_4$ (600 miligramos, 15.86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 381.4 (M+H).

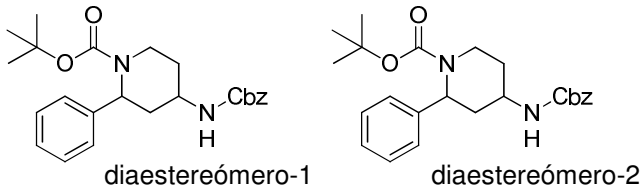
Intermediario 2-5-C; (±)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



mezcla diaestereomérica

Una solución del 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo, el intermediario **2-5-B** (60 miligramos, 1.579 milimoles) en HCl 0.5M en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2, y entonces se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediario 2-5-D; (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y **(±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)

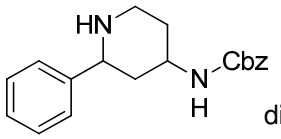


A una suspensión del (±)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-5-C** (434 miligramos, 1.57 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros)/5 por ciento de $NaHCO_3$ (10 mililitros), se le agregó Cbz-Cl (500 microlitros, 3.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción se apagó con *N*,*N*-dimetil-etilen-diamina (0.25 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, HCl acuoso 1M, H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 74/26], para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, J = 6.10 Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, J = 12.90, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, J = 13.10 Hz, 1H), 1.71 -1.79 (m, 1H), 1.60 -1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 -1.40 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 -2.30 (m, 1H), 2.04 -2.11 (m, 1H), 1.95 -2.01 (m, 1H), 1.50 -1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

Intermediario 2-5; (±)- (2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)



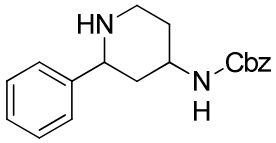
diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

Intermediario 2-6:

(±)-(2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo

(diaestereómero-2)

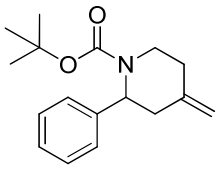


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

Intermediario 2-7:

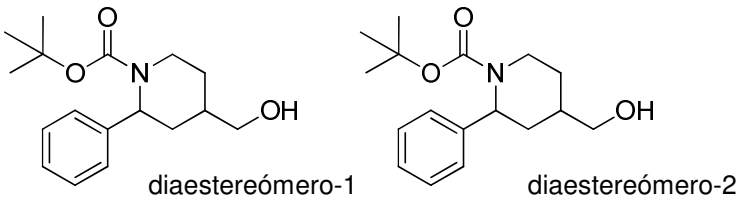
Intermediario 2-7-A; (±)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (5 gramos, 14 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros) a -78°C, se le agregó *n*-BuLi (2.5 M, 5.5 mililitros, 13.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a -78°C durante 5 minutos, y entonces se agitó a 0°C durante 0.5 horas. A la mezcla a -78°C, se le agregó entonces una solución de (±)-4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2 gramos, 7.26 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y entonces se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se apagó con metanol (10 mililitros), y entonces se diluyó con Et_2O. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con Et_2O. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 81/19), para proporcionar el

compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

Intermediario 2-7-B; (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) y **(±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



diaestereómero-1 diaestereómero-2

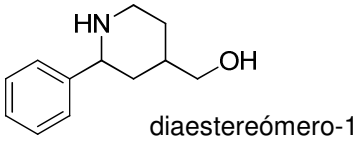
Una mezcla del (±)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-7-A** (580 miligramos, 2.122 milimoles), y 9-BBN en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 6 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 2.75 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó entonces H_2O_2 (1 mililitro, 32.6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $Na_2S_2O_3$ acuoso, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H),

4.05 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 -2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 1.47 -1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 -1.15 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, J = 6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 1.97 -2.06 (m, 1H), 1.69 -1.89 (m, 2H), 1.49 -1.61 (m, 1H), 1.28 -1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

Intermediario 2-7; (±)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)

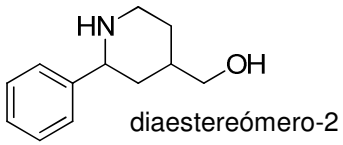


diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1.** MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediario 2-8:

(±)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2)



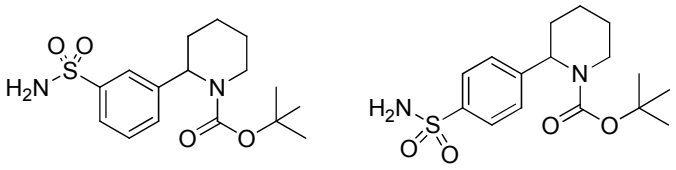
diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del

Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediario 2-9:

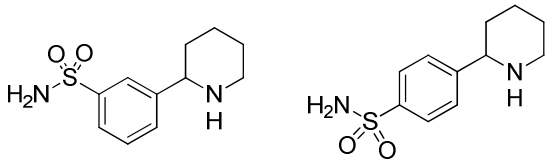
Intermediario 2-9-A; (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y (±)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A 0°C, se agregó por goteo ácido cloro-sulfónico (0.536 mililitros, 8.00 milimoles) a la (±)-2-fenil-piperidina (0.322 gramos, 2 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó entonces por goteo NH_3 7N en metanol (MeOH) (30 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se suspendió en CH_3CN (20 mililitros). A la mezcla se agregaron Boc_2O (1.393 mililitros, 6.00 milimoles), y DMAP (200 miligramos, 1.64 milimoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en H_2O, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 2/8), para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de los regioisómeros, los cuales se utilizaron en la siguiente

reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 339.4 (M-H).

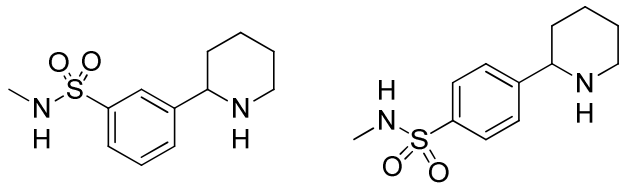
Intermediario 2-9; (±)-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida, y (±)-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida



Los compuestos del título (una mezcla de regioisómeros) se prepararon a partir de una mezcla del (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

Intermediario 2-10:

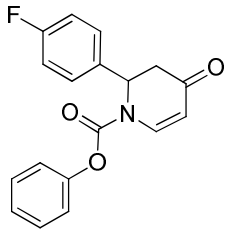
(±)-*N*-metil-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (±)-*N*-metil-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida



Los compuestos del título (como una mezcla de los regioisómeros) se sintetizaron de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-9** utilizando $MeNH_2$ al 33 por ciento en EtOH en lugar de amoníaco 7N en metanol (MeOH). MS (ESI+) *m/z* 255.3 (M+H).

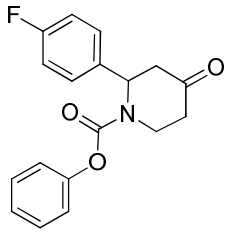
Intermediario 2-11:

Intermediario 2-11-A; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo



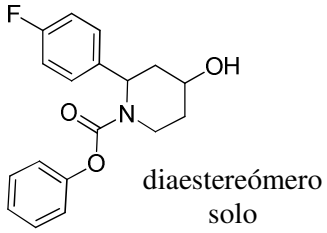
A una solución de 4-metoxi-piridina (1.1 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a -40°C, se le agregó bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) (1M, 11 mililitros, 11 milimoles), seguido por cloroformato de fenilo (1.566 gramos, 10.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) por goteo. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La reacción entonces se apagó con HCl al 10 por ciento (30 mililitros), y toda la mezcla se agitó durante 0.5 horas. La reacción se diluyó con salmuera y EtOAc, y la capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediario 2-11-B; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de fenilo



Una solución del (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-A** (1.090 gramos, 3.5 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 por ciento cartucho a 10 bar en un H-cube®. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 314.3 (M+H).

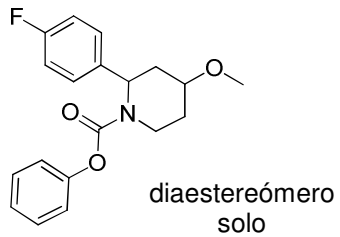
Intermediario 2-11-C; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo



A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de (±)-fenilo, el intermediario **2-11-B** (1.1 gramos, 3.51 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $NaBH_4$ (0.266 gramos, 7.02 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla

se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con salmuera, y entonces se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 316.4 (M+H).

Intermediario 2-11-D; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo

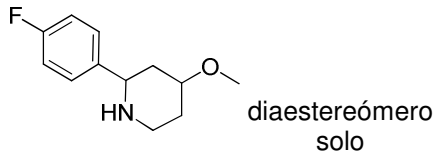


diaestereómero solo

A una solución del (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-C** (1.37 gramos, 4.34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se le agregó NaH (0.261 gramos, 6.52 milimoles). La mezcla de reacción se agitó luego durante 0.25 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó entonces yoduro de metilo (0.407 mililitros, 6.52 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice

(heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaestereómero. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 4.04, 12.22, 13.42 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 -2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 -1.98 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 330.4 (M+H).

Intermediario 2-11; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidina

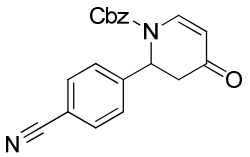


diaestereómero solo

A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-D** (290 miligramos, 0.88 milimoles) en *i*PrOH (4 mililitros), se le agregó KOH (400 miligramos). La reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 210.3 (M+H).

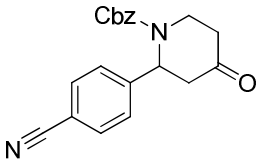
Intermediario 2-12:

Intermediario 2-12-A; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo



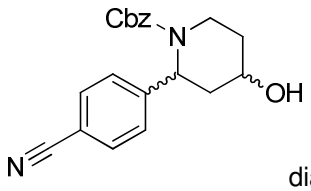
A una solución de 4-bromo-benzonitrilo (17 gramos, 93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó por goteo una solución de complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropil-magnesio (1.3M en tetrahidrofurano (THF), 70 mililitros, 91 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (300 mililitros), y entonces se enfrió a -5°C. A la mezcla se le agregó entonces 4-metoxi-piridina (8.37 mililitros, 82 milimoles), seguida por Cbz-Cl (12 mililitros, 84 milimoles), mientras que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 0°C. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se apagó con HCl acuoso 5M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces con H_2O dos veces, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El extracto entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo resultante entonces se trituró con Et_2O (aproximadamente 100 mililitros). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 333.3 (M+H).

Intermediario 2-12-B; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo



Una suspensión del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-A** (13 gramos, 39.1 milimoles), y zinc (5 gramos, 76 milimoles) en AcOH (50 mililitros) se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con Et_2O. El filtrado se diluyó con Et_2O. La capa de Et_2O se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (dos veces), H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 335.3 (M+H).

Intermediario 2-12-C; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica)

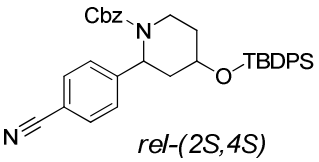


mezcla diaestereomérica

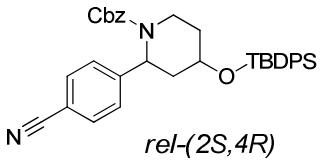
A una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (8 gramos, 23.93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $LiBH_4$ en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros, 40.0 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura

ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 337.3 (M+H).

Intermediario 2-12-D; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y (±)-*rel*-(2*S*, 4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)



rel-(2S,4R)

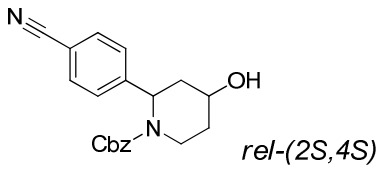
A una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-12-C** (8.04 gramos, 23.9 milimoles) en *N*,*N*-dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (5 gramos, 73.4 milimoles), y TBDPS-Cl (8.5 mililitros, 33.1 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20.5 horas. La reacción entonces se apagó con metanol. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación

instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 86/14), para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y el (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo.

(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, J = 4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 -2.30 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, J = 5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, J = 6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, J = 3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 -2.41 (m, 1H), 2.01 -2.08 (m, 1H), 1.47 -1.56 (m, 1H), 1.35 -1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H).

Intermediario 2-12-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo

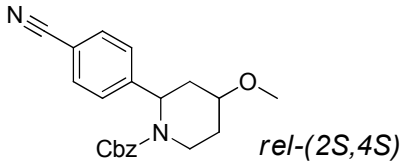


rel-(2S,4S)

A una solución de TBAF en tetrahidrofurano (THF) (1M, 20 mililitros, 20 milimoles), se le agregó el (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-

difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-D** (3.5 gramos, 6.09 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se diluyó con Et_2O. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, J = 5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 -1.84 (m, 2H), 1.31 -1.44 (m, 1H).

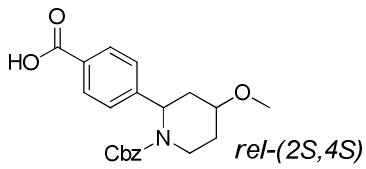
Intermediario 2-12-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.4 (M+H).

Intermediario 2-12-G; (±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico

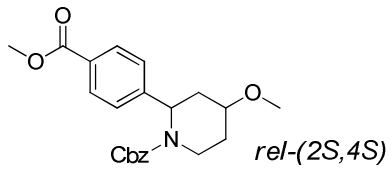


rel-(2S,4S)

Una mezcla del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-

piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-F** (9 gramos, 14.38 milimoles), e hidrato de $Ba(OH)_2$ (16 gramos, 57.3 milimoles) en *i*PrOH/H_2O (15 mililitros/50 mililitros) se agitó a 80°C durante 15 horas, y entonces a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado entonces se acidificó mediante HCl acuoso 5M (a un pH de aproximadamente 3). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 370.3 (M+H).

Intermediario 2-12-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

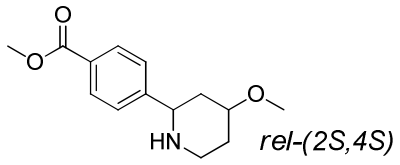


rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-12-G** (10 gramos, 15.16 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), se le agregó HCl en MeOH, el cual se preparó mediante la adición de $SOCl_2$ (6 mililitros, 82 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros). La mezcla se agitó luego a 40°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (dos veces), H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

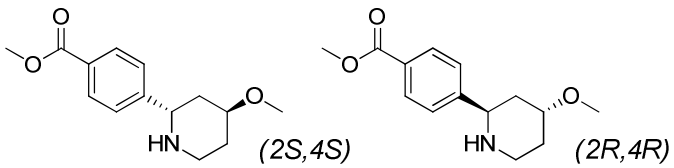
Intermediario 2-12; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



rel-(2S,4S)

Una mezcla del *rel*-(2*S*,4*S*)-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-H** (6 gramos, 15.65 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (1 gramos, 15.65 milimoles) en metanol (MeOH) (30 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 2 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 250.3 (M+H).

Intermediario 2-12b; (+)-4-(((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo y (-)-4-(((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo



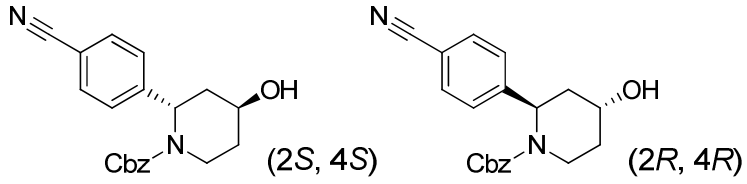
(2S,4S) *(2R,4R)*

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(rel-(2S,4S)(4-

metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo, el intermediario **2-12**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AS-H CHIRALPAK® con el 5 por ciento (MeOH con NH_4OH 5 mM) en CO_2 para dar el (+)-4-((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico 1, t_r = 2.8 minutos), y el (-)-4-((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico 2, t_r = 4.1 minutos). La estereoquímica absoluta del (+)-4-((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se confirmó mediante difracción de rayos-X de un solo cristal.

Intermediario 2-13:

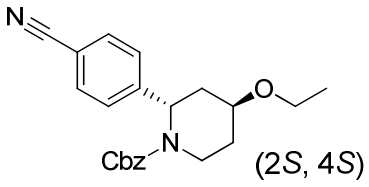
Intermediario 2-13-A; (-)(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



La resolución de los enantiómeros del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E,** se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con del 25 por ciento (MeOH con NH_4OH 5 mM) en CO_2 para dar el (+)(2*R*,4*R*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (pico-1, t_r = 2.8 minutos), y el (-)(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (pico-2, t_r = 4.5 minutos).

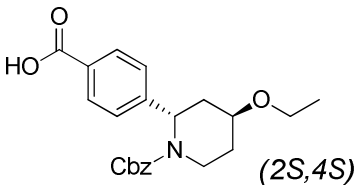
Intermediario 2-13-B; (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-

carboxilato de bencilo



A una solución del (-)(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-A** (2 gramos, 5.95 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) a 0°C, se le agregó EtI (1 mililitro, 12.37 milimoles), seguido por NaH (al 60 por ciento en aceite, 400 miligramos, 10 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 15°C durante 1.5 horas. La reacción se apagó con metanol. La mezcla se agitó luego durante 0.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado, y entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, LiCl acuoso 0.5M, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 365.3 (M+H).

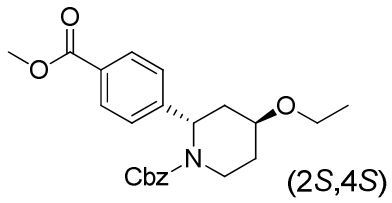
Intermediario 2-13-C; 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico



Una suspensión del (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-B** (2.17 gramos, 5.95

milimoles), y hexahidrato de $Ba(OH)_2$ (6 gramos, 21.5 milimoles) en *i*PrOH/H_2O (15 mililitros/40 mililitros) se agitó a 100°C durante 20 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó entonces con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

Intermediario 2-13-D; (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

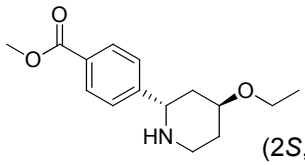


(2*S*,4*S*)

A una solución del 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-13-C** (1.0 gramo, 2.68 milimoles) en tolueno (10 mililitros)/MeOH (3 mililitros), se le agregó $TMSCHN_2$ en Et_2O (3 mililitros, 6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación

instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 66/34), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 398.3 (M+H).

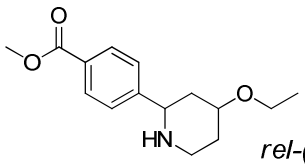
Intermediario 2-13a; 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo:



(2*S*,4*S*)

Una mezcla del (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-D** (1.8 gramos, 4.53 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (200 miligramos, 4.53 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 5 horas. El gas de H_2 se reemplazó por N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 264.3 (M+H).

Intermediario 2-13b; (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



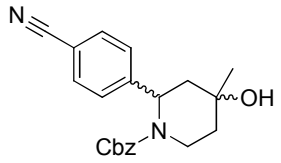
rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el

intermediario **2-12-E**, siguiendo las secuencias de métodos descrita en la síntesis del intermediario **2-13-B**, el intermediario **2-13-C**, y luego el Intermediario **2-13-D**. Datos analíticos; iguales a los del Intermediario **2-13**.

Intermediario 2-14:

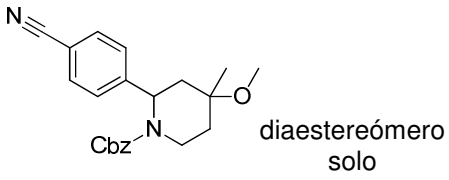
Intermediario 2-14-A; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica)



A una mezcla de $CeCl_3$ (516 miligramos, 2.093 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó MeMgBr (3M en Et_2O) (0.698 mililitros, 2.093 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla a 0°C, se le agregó entonces una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (500 miligramos, 1.495 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado con ácido cítrico al 10 por ciento. La mezcla se extrajo entonces dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2O_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de

sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaesterómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 351.0 (M+H).

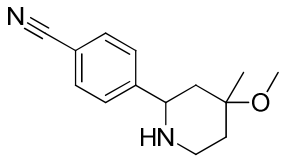
Intermediario 2-14-B; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero)



diaestereómero solo

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-A** (70 miligramos, 0.200 milimoles), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. El producto se caracterizó como sigue; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (aparente, ddd, J = 2.5, 5.0, 13.4 Hz, 1H), 3.33 (aparente, dt, J = 3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (aparente, td, J = 2.3, 14.6 Hz, 1H), 1.54 (aparente, dt, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.32 -1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H).

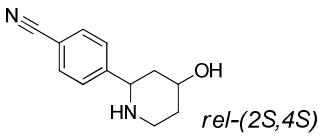
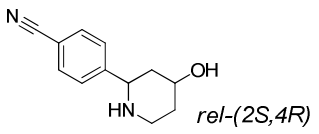
Intermediario 2-14; (±)-4-(4-metoxi-4-metil-piperidin-2-il)-benzonitrilo (un solo diaestereómero)

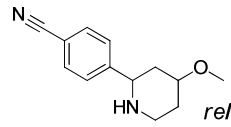
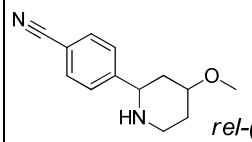
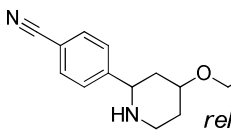
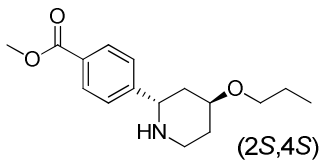
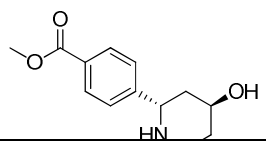


diaestereómero solo

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 231.0 (M+H).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

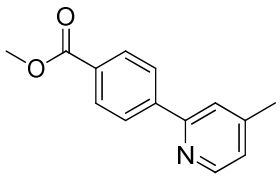
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (ESI+) (*m/z*)**
2-15-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-E**	203.3 (M+H)
2-15-2	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-12-D**	203.3 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (ESI+) (*m/z*)
2-15-3	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-F**	217.3 (M+H)
2-15-4	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isómero in **Intermediario 2-12-D**	217.3 (M+H)
2-15-5	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-E**	231.4 (M+H)
2-15-6	 (2*S*,4*S*)	4-((2*S*,4*S*)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo / (2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-13-A**	278.4 (M+H)
2-15-7		4-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	236.3 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico	MS (ESI+) (*m/z*)
		Material de partida	
		(2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-13-A**	

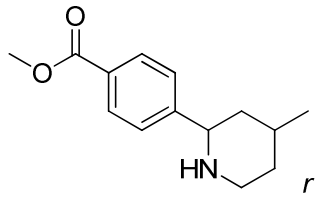
Intermediario 2-16:

Intermediario 2-16-A; 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo



A una suspensión de la 2-cloro-4-metil-piridina (5 gramos, 39.2 milimoles), y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico (8 gramos, 44.5 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 acuoso 2M (30 mililitros), seguido por aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (4 gramos, 4.90 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 17 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con Et_2O, y entonces se separó. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 228.1 (M+H).

Intermediario 2-16; 4-(rel-(2S,4R)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo

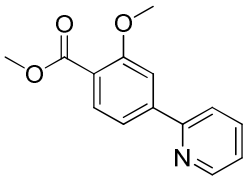


rel-(2S,4R)

Una mezcla del 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16-A** (3 gramos, 13.20 milimoles), y PtO_2 (500 miligramos, 13.20 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros)/HCl 1M en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (50 psi (3.5 kg/cm^2)) durante 20 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol (MeOH), y se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en CH_2Cl_2, y luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (Et_3N al 0.5 por ciento en CH_2Cl_2/MeOH = 1/0 a 95/5), para proporcionar el compuesto del título aislado como un solo diaestereómero. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 -2.83 (m, 1H), 1.80 -1.87 (m, 1H), 1.64 -1.76 (m, 2H), 1.12 -1.27 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.36 Hz, 3H), MS (ESI+) *m/z* 234.3 (M+H).

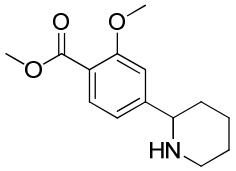
Intermediario 2-17:

Intermediario 2-17-A; 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo



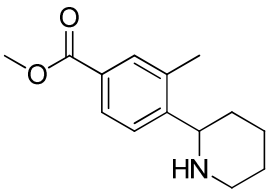
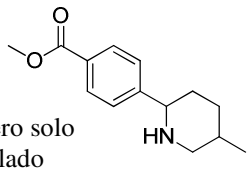
Una mezcla del 4-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo (1 gramo, 4.07 milimoles), 2-(tributil-estanil)-piridina (1.84 gramos, 5.01 milimoles), CuI (155 miligramos, 0.81 milimoles), y $Pd(PPh_3)_4$ (235 miligramos, 0.203 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 244.1 (M+H).

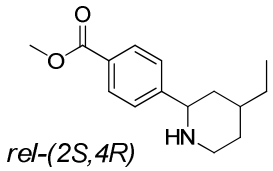
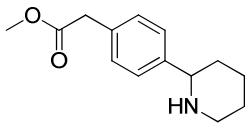
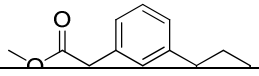
Intermediario 2-17; (±)-2-metoxi-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo

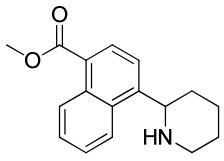


El compuesto del título se sintetizó a partir del 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-17-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-16**. (APCI+) 250.2 (M+H).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

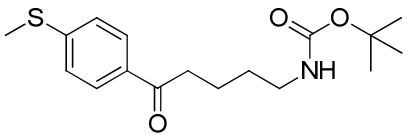
Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
2-18-1		(±)-3-metil-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo 4-bromo-3-metil-benzoato de metilo y 2-(tributil-estanil)-piridina	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-2	 isómero solo aislado	(±)-4-(5-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (un solo diaestereómero) ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico y 2-bromo-5-metil-piridina	(APCI+) 234.0 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
2-18-3	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo 2-bromo-4-etil-piridina y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico	(ESI+) 248.2 (M+H)
2-18-4		(±)-2-(4-(piperidin-2-il)-fenilo) acetato de metilo 2-bromo-piridina y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	(APCI+) 234.1 (M+H)
2-18-5		(±)-2-(3-(piperidin-	(APCI+)

Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
		2-il)-fenilo) acetato de metilo	234.0 (M+H)
		2-bromo-piridina y 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	
2-18-6		(±)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo	(APCI+) 270.1 (M+H)
		2-bromo-piridina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftoato de metilo	

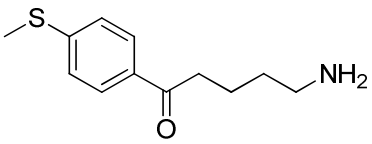
Intermediario 2-19:

Intermediario 2-19-A; (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución del 2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 85908-96-9, 4.98 gramos, 25 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (75 mililitros) a -78°C bajo nitrógeno, se le agregó lentamente bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio 0.5 N en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros, 25 milimoles) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 horas, y entonces la reacción se apagó con metanol y $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 322.3 (M-H).

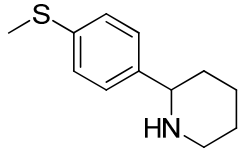
Intermediario 2-19-B; 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona



El compuesto del título se preparó a partir del (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-19-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS

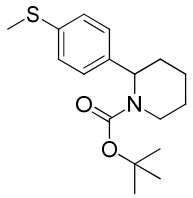
(ESI+) *m/z* 224.2 (M+H).

Intermediario 2-19-C; (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina



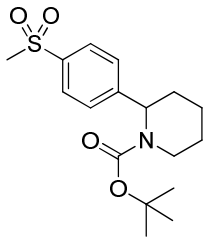
A la suspensión de la 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona, el intermediario **2-19-B** (3.9 gramos, 15 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó lentamente $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (12.79 mililitros, 45.0 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se calentó a 85°C durante 2.5 horas, y luego se enfrió a 0°C. A la mezcla se le agregó entonces una suspensión de $NaBH_4$ (2.27 gramos, 60 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros) por goteo. Después de terminarse la adición, a la mezcla se le agregaron sucesivamente H_2O, CH_2Cl_2, y Celite®. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. La capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 208.3 (M+H).

Intermediario 2-19-D; (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de la (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina, el intermediario **2-19-C** (3 gramos, 14.47 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros), se le agregaron Boc_2O (4.03 mililitros, 17.36 milimoles), y DMAP (0.088 gramos, 0.723 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 0.5 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 308.4 (M+H).

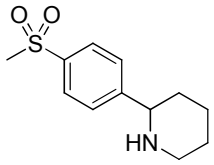
Intermediario 2-19-E; (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-D** (307 miligramos, 1 milimol) en EtOH (5 mililitros) a 0°C, se le agregó lentamente una mezcla de tetrahidrato de molibdato de amonio (371 miligramos, 0.300 milimoles), y H_2O_2 al 50 por ciento en H_2O (1.4 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2, y luego se apagó con $Na_2S_2O_3$. La mezcla se dividió. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se

concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 340.4 (M+H).

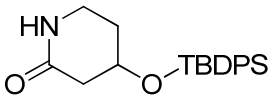
Intermediario 2-19; (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidina



El compuesto del título se preparó a partir del (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 240.3 (M+H).

Intermediario 2-20:

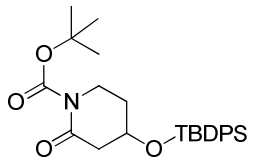
Intermediario 2-20-A; (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona



A una solución de la (±)-4-hidroxi-piperidin-2-ona (7.5 gramos, 65.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (6 gramos, 88 milimoles), y TBDPS-Cl (22 mililitros, 86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el

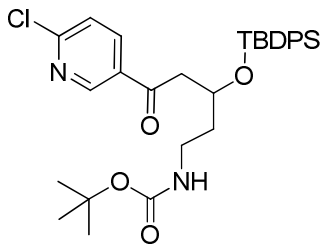
compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 354.3 (M+H).

Intermediario 2-20-B; (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



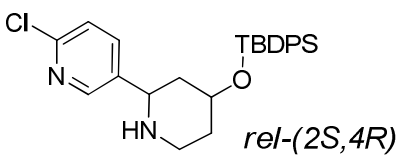
A una solución de la (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona, el intermediario **2-20-A** (23 gramos, 65 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc_2O (21.28 mililitros, 92 milimoles), y Et_3N (13 mililitros, 94 milimoles), seguidos por DMAP (0.2 gramos, 1.637 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 77/23), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 454.4 (M+H).

Intermediario 2-20-C; (±)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución de la 2-cloro-5-yodo-piridina (14 gramos, 58.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) a 0°C, se le agregó complejo de cloruro de litio/cloruro de isopropil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) (1.3 M, 45 mililitros, 58.5 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. A una solución del (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-20-B** (20 gramos, 44.1 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) a -78°C, se le agregó la mezcla anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante 10 minutos. La mezcla se calentó entonces a 0°C, y entonces se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con MeOH, seguido por $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 567.2, 569.19 (M+H).

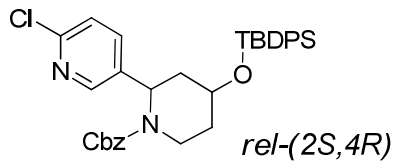
Intermediario 2-20-D; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina



rel-(2S,4R)

A una solución del (±)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-20-C** (25 gramos, 44.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (200 mililitros) a 0°C, se le agregó 2,6-lutidina (10 mililitros, 86 milimoles), seguida por TMSOTf (15 mililitros, 83 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de 2,6-lutidina (6 mililitros, 51.5 milimoles), seguida por TMSOTf (6 mililitros, 33.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción a 0°C entonces se apagó con metanol (50 mililitros). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas. A la mezcla se le agregó entonces $NaBH_4$ (3 gramos, 79 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para dar el compuesto del título como un solo diaestereómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.1 (M+H).

Intermediario 2-20-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

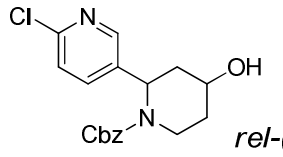


rel-(2S,4R)

A una solución de la (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina, el intermediario **2-20-D** (19.85

gramos, 44 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) a 0°C, se le agregó Et_3N (10 mililitros, 72.1 milimoles), seguido por Cbz-Cl (10 mililitros, 70.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con NH_4OH 1M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 595.3, 587.2 (M+H).

Intermediario 2-20-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo

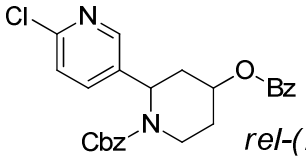


rel-(2S,4R)

A una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-E** (25.7 gramos, 44 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros), se le agregó una solución de HCl en MeOH, la cual se preparó mediante $SOCl_2$ (6.5 mililitros, 89 milimoles), y metanol (MeOH) (100 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces durante 2 horas a 40°C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc = 61/39 a 25/75), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 347.2, 349.0 (M+H).

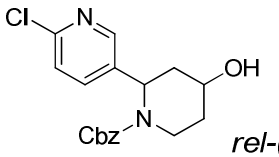
Intermediario 2-20-G; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-F** (7 gramos, 20.18 milimoles), ácido benzoico (4.2 gramos, 34.4 milimoles), y PPh_3 (8 gramos, 30.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) a 0°C, se le agregó DEAD (4.2 mililitros, 26.5 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con metanol. La mezcla entonces se absorbió sobre gel de sílice, la cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 1/0 a 3/7], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.0 (M+H).

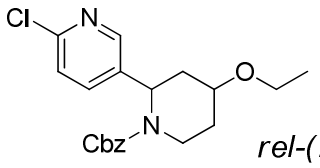
Intermediario 2-20-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

Una suspensión del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-G** (9.02 gramos, 20 milimoles), y K_2CO_3 (5 gramos, 36.2 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros) se agitó a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, J = 4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 2.75 -2.85 (m, 1H), 2.43 -2.50 (m, 1H), 1.69 -1.85 (m, 2H), 1.31 -1.43 (m, 1H).

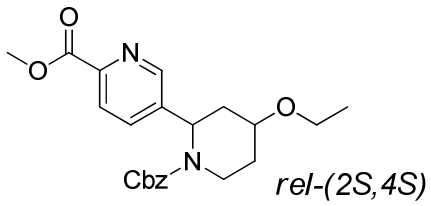
Intermediario 2-20-I; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-H**, utilizando EtI en lugar de MeI de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 375.1, 377.4 (M+H).

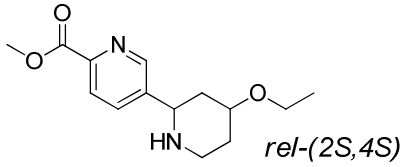
Intermediario 2-20-J; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo



rel-(2S,4S)

Una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-I** (1.8 gramos, 4.80 milimoles), y Et_3N (1.2 mililitros, 8.66 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros), se roció con gas de CO durante 5 minutos en un frasco. Se agregaron a la mezcla (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles) y $PdCl_2$ (100 miligramos, 0.564 milimoles), y el frasco se tapó bajo una atmósfera de CO. La mezcla entonces se agitó a 100 °C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles), seguida por $PdCl_2$ (100 miligramos, 0.564 milimoles). El frasco se llenó con gas de CO. La mezcla entonces se agitó a 120 °C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 55/45), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 399.2 (M+H).

Intermediario 2-20; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo

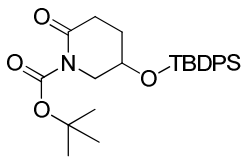


rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo, el intermediario **2-20-J**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 265.1 (M+H).

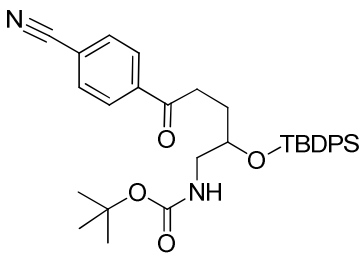
Intermediario 2-21:

Intermediario 2-21-A; (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



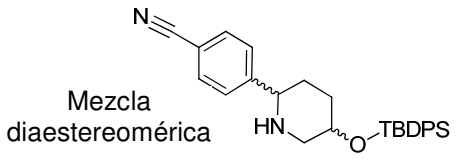
El compuesto del título se sintetizó a partir de la (±)-5-hidroxi-piperidin-2-ona (CAS: 19365-07-2) siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-20-A** y luego del Intermediario **2-20-B**. MS (ESI+) *m/z* 454.3 (M+H).

Intermediario 2-21-B; (±)-(2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución del complejo de *i*PrMgCl-LiCl en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros, 19.50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros) a -78°C, se le agregó una solución de 4-bromo-benzonitrilo (4 gramos, 21.98 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A una solución del (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-21-A** (6 gramos, 13.23 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros) a -78°C, se le agregó la mezcla de reacción anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante 10 minutos, y entonces a 0°C durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con MeOH, seguido por $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 557.4 (M+H).

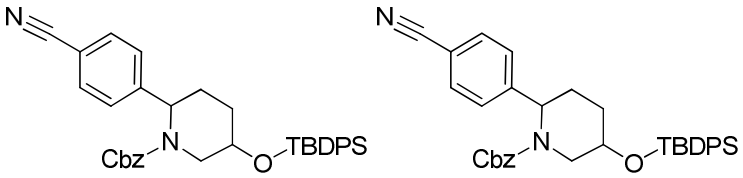
Intermediario 2-21-C; (±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo (mezcla diaestereomérica)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-(2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo,

el intermediario **2-21-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-D**. MS (ESI+) *m/z* 441.1 (M+H).

Intermediario 2-21-D; (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1); y **(±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-2).



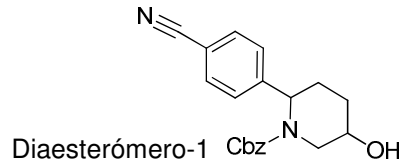
Diaesterómero-1 Diaesterómero-2

A una solución del (±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-21-C** (5.77 gramos, 13 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) a 0°C, se le agregó Et_3N (5 mililitros, 36.1 milimoles), seguido por Cbz-Cl (5 mililitros, 35.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2.5 horas. La reacción se apagó con NH_4OH al 28 por ciento. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 87/13) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1); y el (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d, J = 2.00 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 4.89 - 5.01(m, 1H), 4.04 (br. d, J = 13.90 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd, J = 1.47, 14.06 Hz, 1H), 2.53 -2.64 (m, 1H), 2.12 -2.21 (m, 1H), 1.58 -1.68 (m, 1H), 1.36 -1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H), 7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, J = 10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 1.70 -1.83 (m, 2H), 1.30 -1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

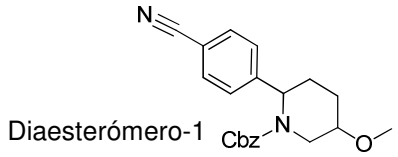
Intermediario 2-21-E; (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1)



Diaesterómero-1

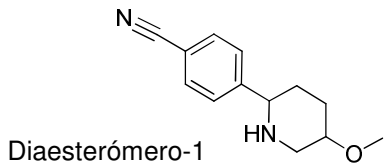
El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E.** MS (ESI+) *m/z* 337.1 (M+H).

Intermediario 2-21-F; (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.2 (M+H).

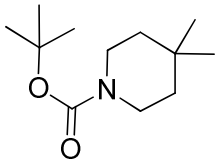
Intermediario 2-21; (±)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo (diaestereómero-1)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-F**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 217.1 (M+H).

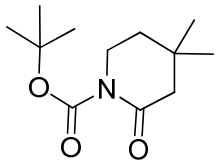
Intermediario 2-22:

Intermediario 2-22-A; 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del clorhidrato de 4,4-dimetil-piperidina (6 gramos, 40.1 milimoles), y Boc_2O (12.77 mililitros, 55.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros), se le agregó Et_3N (12 mililitros, 87 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 13 horas. La reacción se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con HCl acuoso 1M, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 -1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

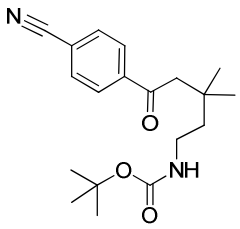
Intermediario 2-22-B; (±)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión del 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-A** (8.5 gramos, 40.0 milimoles), y $NaIO_4$ (13 gramos, 60.8 milimoles) en EtOAc (50 mililitros)/H_2O (100 mililitros), se le agregó $RuCl_3$ (1 gramo, 4.82 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de $NaIO_4$ (8 gramos, 37.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura

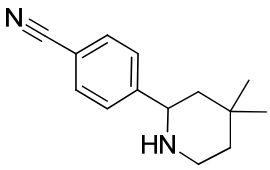
ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $Na_2S_2O_3$ al 1 por ciento acuoso, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice. El gel de sílice se enjuagó con Et_2O. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 228.2 (M+H).

Intermediario 2-22-C; (±)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-21-B**. MS (ESI+) *m/z* 331.2 (M+H).

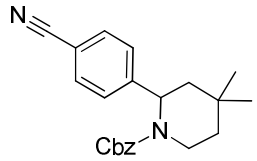
Intermediario 2-22-D; (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a partir del (±)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-22-C,** siguiendo los métodos descritos en

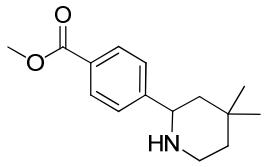
la síntesis del intermediario **2-19-B**, y entonces del Intermediario **2-19-C**. MS (ESI+) *m/z* 215.3 (M+H).

Intermediario 2-22-E; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo



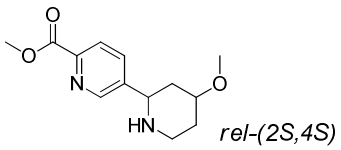
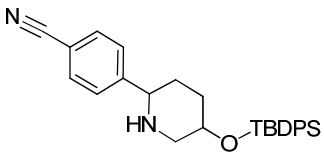
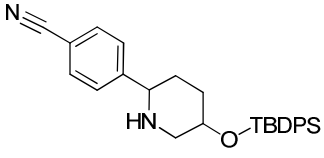
El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **2-22-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-E**. MS (ESI+) *m/z* 349.1 (M+H).

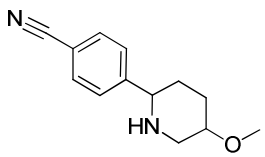
Intermediario 2-22; (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-22-E,** siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-13-C**, del intermediario **2-13-D**, y entonces del Intermediario **2-13**. MS (ESI+) *m/z* 248.1 (M+H).

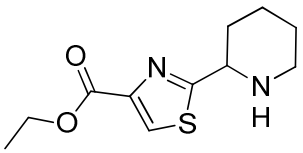
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
2-23-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-ilo) picolinato de metilo **Intermediario 2-20-H**	(ESI+) 251.1 (M+H)
2-23-2	 Diaesterómero-1	(±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi) piperidin-2-il)-benzonitrilo, (diaestereómero-1) Diaestereómero-1 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)
2-23-3	 Diaesterómero-2	(±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, (diaestereómero-2) Diaestereómero-2 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
2-23-4	 Diaesterómero-2	(±)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo (diaestereómero-2) / Diaestereómero-2 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 217.1 (M+H)

Intermediario 2-24:

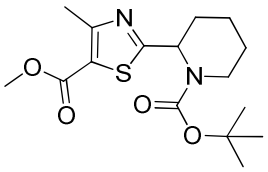
(±)-2-(piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla del (±)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 569348-09-0, 99 miligramos, 0.405 milimoles), y piruvato de bromo-etilo (79 miligramos, 0.405 milimoles) en EtOH (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

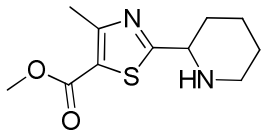
Intermediario 2-25:

Intermediario 2-25-A; (±)-2-(1-(terbut*oxi*-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo



A una solución del (±)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (187 miligramos, 0.765 milimoles) en EtOH (5 mililitros) a 50°C, se le agregó 2-cloro-aceto-acetato de metilo (138 miligramos, 0.918 milimoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (heptano/ EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 340.9 (M+H).

Intermediario 2-25; (±)-4-metil-2-(piperidin-2-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo

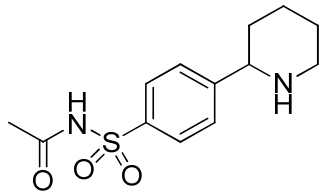


A una solución del (±)-2-(1-(terbut*oxi*-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo, el intermediario **2-25-A** (115 miligramos, 0.338 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se le agregó

ácido trifluoro-acético (TFA). Toda la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 240.9 (M+H).

Intermediario 2-26:

(±)-*N*-((4-(piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida



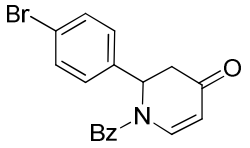
A una solución de una mezcla del (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (±)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A** (0.11 gramos, 0.25 milimoles) en CH_2Cl_2 (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó Et_3N (0.14 mililitros, 0.97 milimoles), seguido por Ac_2O (0.09 mililitros, 0.97 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 20 minutos. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

A una solución del residuo en CH_2Cl_2 (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA)

(0.25 mililitros, 3.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 283.1 (M+H).

Intermediario 2-27:

Intermediario 2-27-A; (±)-1-benzoil-2-(4-bromo-fenil)-2,3-dihidro-piridin-4(1*H*)-ona

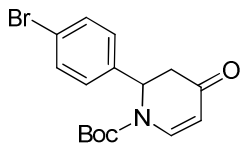


A una suspensión de Mg (1.2 gramos, 50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó yodo (50 miligramos), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 1,4-dibromo-benceno (11.8 gramos, 50 milimoles) en porciones, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, para proporcionar el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF).

A una solución de 4-metoxi-piridina (1.52 gramos, 13.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de benzoílo (1.6 mililitros, 13.9 milimoles), seguido por trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo (3.06 gramos, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se enfrió a -78°C. A la

mezcla a -78°C, se le agregó entonces el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF), y entonces la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla entonces se apagó con HCl 2M (50 mililitros). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea de gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 357.8 (M+H).

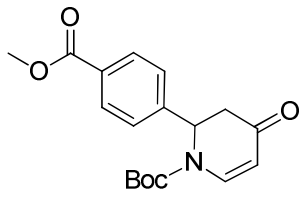
Intermediario 2-27-B; (±)-2-(4-bromo-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del Intermediario **2-27-A** (700 miligramos, 1.97 milimoles), y NaOMe al 25 por ciento en metanol (MeOH) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. Al residuo resultante en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros) se le agregaron Boc_2O (955 miligramos, 4.38 milimoles), y Et_3N (0.5 mililitros, 3.28 milimoles), seguidos por DMAP (130 miligramos, 1.06 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por

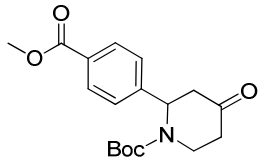
evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 7/3), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 294.9 $(M\text{-}t\text{Bu})^+$.

Intermediario 2-27-C; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo



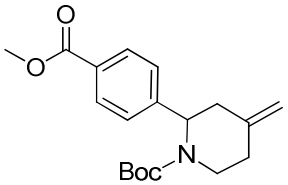
Una mezcla del Intermediario **2-27-B** (7.8 gramos, 22.2 milimoles), iPr_2NEt (10 mililitros, 57.4 milimoles), $Pd(OAc)_2$ (1.2 gramos, milimoles, 5.34 milimoles), y dppp (4.2 gramos, 10.2 milimoles) en DMSO/MeOH (60 mililitros/60 mililitros), se agitó a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de gas de CO (100 psi (7 kg/cm^2)). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se concentró entonces. Al residuo resultante y Et_3N (10 mililitros, 71 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), se le agregó Boc_2O (8 gramos, 36.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), seguido por una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 331.0 (M-H) (ESI+) *m/z* 231.95 $(M\text{-}Boc)^+$.

Intermediario 2-27-D; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del Intermediario **2-27-C** (4.5 gramos, 13.6 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento, 800 miligramos) en metanol (MeOH) (25 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (40 psi (2.8 kg/cm^2)) durante 2 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2, y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 333.1 (M-H).

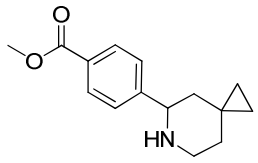
Intermediario 2-27-E; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metilen-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (480 miligramos, 1.34 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) a 0°C, se le agregó KO*t*Bu (153 miligramos, 1.36 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla

se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-D** (300 miligramos, 0.90 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 9/1), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.53 (brd, J = 3.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Intermediario 2-27; (±)-4-(6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoato de metilo

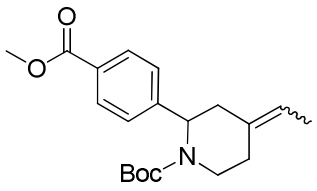


A una solución de dietil-zinc (1M en hexano, 14 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros) a -40°C, se le agregó diyodo-metano (1.1 mililitros, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-E** (1.52 gramos, 4.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla entonces se apagó con H_2O/salmuera. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase

orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M+H).

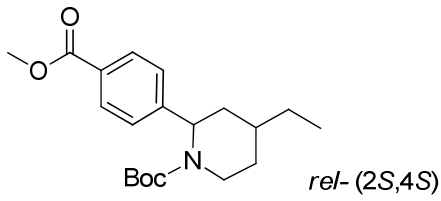
Intermediario 2-28:

Intermediario 2-28-A; (±)-4-etiliden-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del intermediario **2-27-D** (220 miligramos, 0.66 milimoles), y bromuro de etil-trifenil-fosfonio (344 miligramos, 0.92 milimoles) de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-27-E.** MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M-*t*Bu).

Intermediario 2-28-B; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



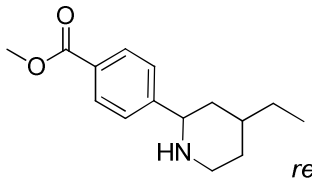
rel-(2*S*,4*S*)

Una mezcla del Intermediario **2-28-A** (110 miligramos, 0.3 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento, 30 miligramos) en metanol (MeOH)

(2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (50 psi (3.5 kg/cm^2)) durante 5 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2, y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/1), para proporcionar el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, J = 14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.1Hz, 3H).

Intermediario 2-28; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



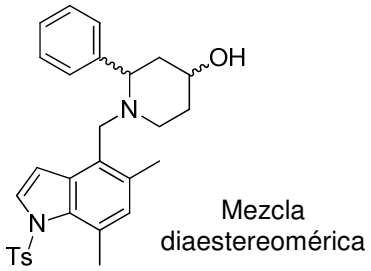
rel-(2S,4S)

A una solución del Intermediario **2-28-B** (40 miligramos, 0.115 milimoles) en CH_2Cl_2/MeOH (1 mililitros/1 mililitros) a 0°C, se le agregó HCl 4M en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla entonces se concentró parcialmente. La mezcla entonces se diluyó con H_2O. La mezcla entonces se hizo básica mediante $NaHCO_3$ (pH de aproximadamente 8). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La

fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J*'=3 Hz, *J*"=7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

Intermediario 3-1:

(±)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica)

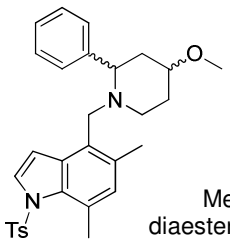
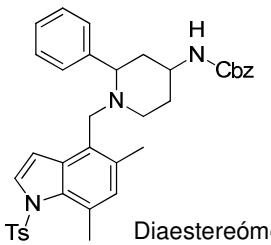


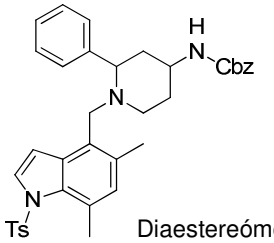
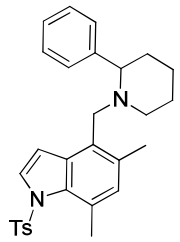
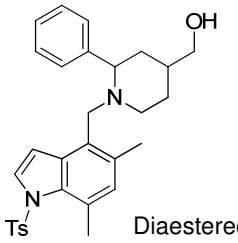
Mezcla diaestereomérica

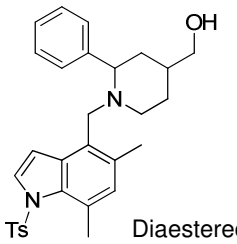
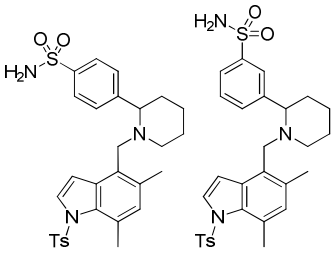
A una solución del (±)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1** (154 miligramos, 0.72 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (350 miligramos, 2.53 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 10 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-6** (170 miligramos, 0.489 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se vertió en H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre K_2CO_3, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía

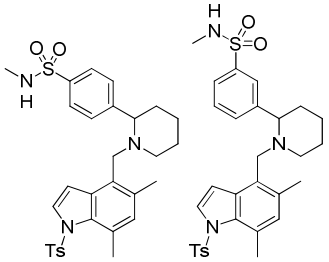
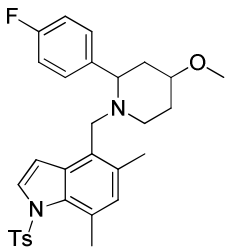
en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc =75/25), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 489.4 (M+H).

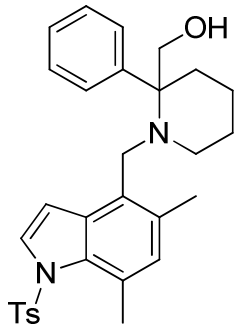
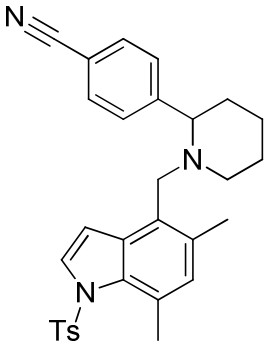
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

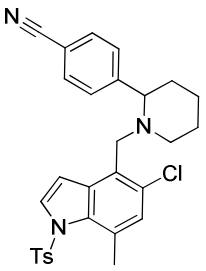
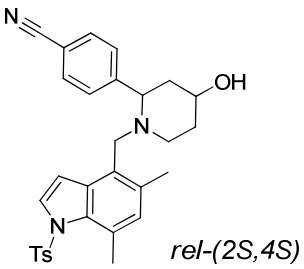
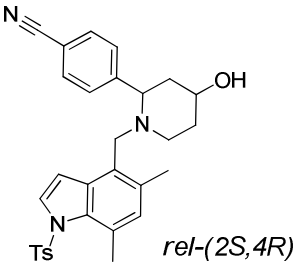
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
3-2-1	 Mezcla diaestereomérica	(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (mezcla diaestereomérica) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-2**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-2	 Diaestereómero-1	(±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 622.6 (M+H)

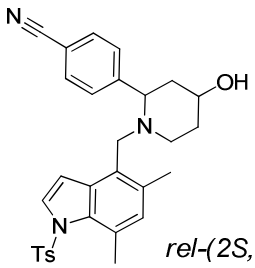
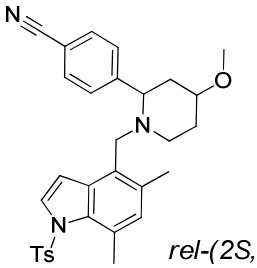
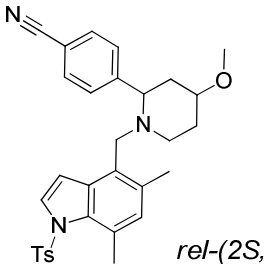
Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-5**	**MS** (*m/z*)
3-2-3	 Diaestereómero-2	(±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-2) **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-6**	(ESI+) 622.6 (M+H)
3-2-4		(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1*H*-indol **Intermediario 1-6** y 2-fenil-piperidina	(ESI+) 473.2 (M+H)
3-2-5	 Diaestereómero-1	(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)	(ESI+) 503.5 (M+H)

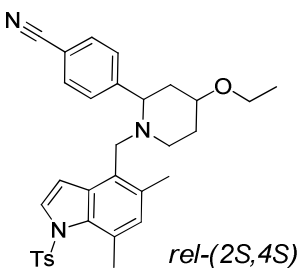
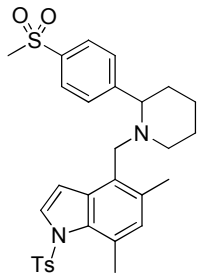
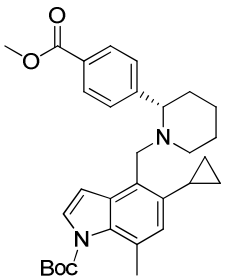
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-6	 Diaestereómero-2	(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-7**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-7	 (Mezcla de regioisómeros)	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida (mezcla de regioisómeros) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-8**	(ESI+) 552.4 (M+H)

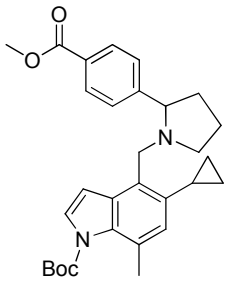
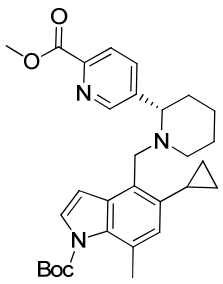
Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida Intermediario 1-6 e Intermediario 2-9	MS (*m/z*)
3-2-8	 (Mezcla de regioisómeros)	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida y (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-10**	(ESI+) 566.6 (M+H)
3-2-9		(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-11**	(ESI+) 521.5 (M+H)

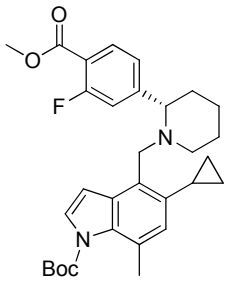
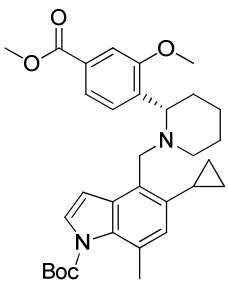
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-10		(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	(ESI+) 503.3 (M+H)
		Intermediario 1-6 y (2-fenil-piperidin-2-il)-metanol (CAS: 161499-35-0)	
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 498.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo (CAS: 1203685-85-1)	

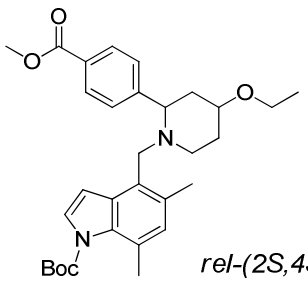
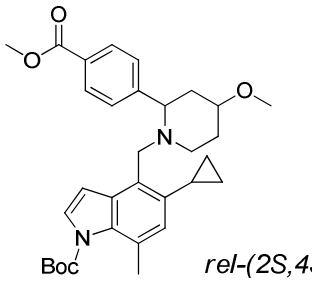
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-12		(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-9** y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 518.4, 520.4 (M+H)
3-2-13	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-1**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)

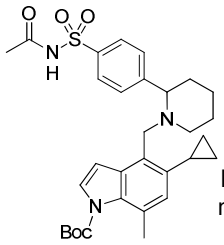
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-15	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-3**	(ESI+) 528.5 (M+H)
3-2-16	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-4**	(ESI+) 528.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-17	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-5**	(ESI+) 542.5 (M+H)
3-2-18		(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1*H*-indol / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-19**	(ESI+) 551.5 (M+H)
3-2-19		5-ciclopropil-4-((4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de (*S*)-*terbutil*o	(ESI+) 503.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y HCl de (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1391547-09-3)	
3-2-20		(±)-5-ciclopropil-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirrolidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 489.5 (M+H)
		Intermediario 1-8 y 4-(pirrolidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 908334-13-4)	
3-2-21		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 504.5 (M+H)

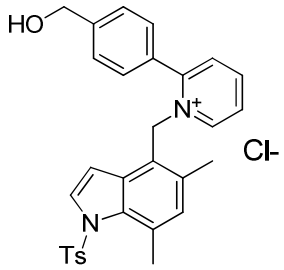
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-5-(2-piperidil)-piridin-2-carboxilato de metilo (CAS: 1213606-12-2)	
3-2-22		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.5 (M+H)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-2-fluoro-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1336571-41-5)	
3-2-23		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(2-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 533.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-6-(-2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	
3-2-24	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.6 (M+H)
		Intermediario 1-7 y **Intermediario 2-13b**	
3-2-25	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 533.6 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-26	 Regioisómero solo aislado	(±)-4-((2-(4-(*N*-acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-8** y **Intermediario 2-12**	(ESI+) 566.3 (M+H)
		Intermediario 1-8 y **Intermediario 2-26**	

Intermediario 3-3:

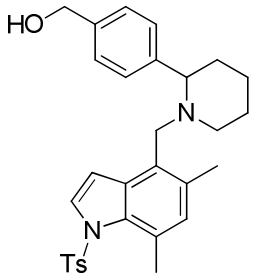
Intermediario 3-3-A; Cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io



A una solución del (4-(piridin-2-il)-fenil)-metanol (CAS: 98061-39-3, 70 miligramos, 0.378 milimoles) en CH_3CN (0.5 mililitros), se le agregó el 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario

1-6 (100 miligramos, 0.287 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 70°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 497.5 $(M)^+$.

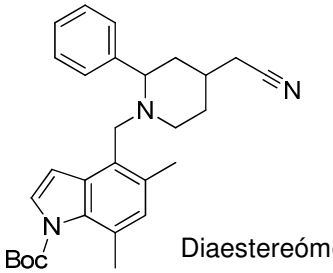
Intermediario 3-3; (±)-(4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol



Una mezcla de cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io, el intermediario **3-3-A**, y PtO_2 (20 miligramos, 0.088 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante aproximadamente 4 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces, el cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ EtOAc = 4/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 503.5 (M+H).

Intermediario 4-1:

(±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)

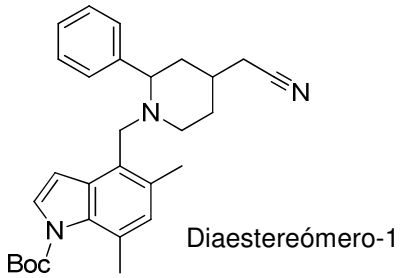


Diaestereómero-1

A una mezcla del (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3** (46.7 miligramos, 0.233 milimoles), y $Ti(OiPr)_4$ (1 mililitro, 3.38 milimoles), se le agregó el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5** (55 miligramos, 0.201 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (aproximadamente 2 mililitros). La mezcla se vertió entonces en una suspensión de $NaBH_4$ (500 miligramos, 13.22 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) a 0°C por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y se agregaron Celite® y H_2O. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin ninguna purificación MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediario 4-2:

(±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)

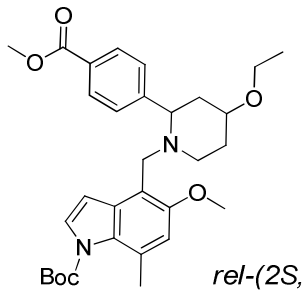


Diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-4**, y el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-2**. MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediario 4-3:

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

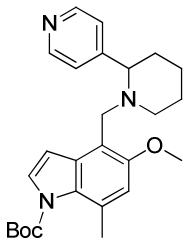
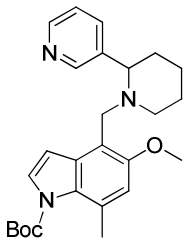


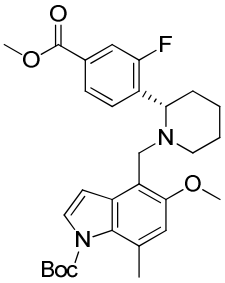
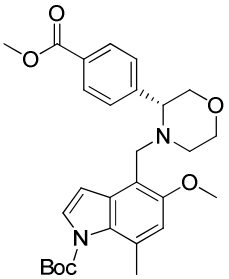
rel-(2S,4S)

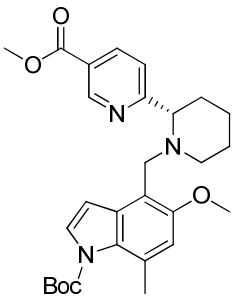
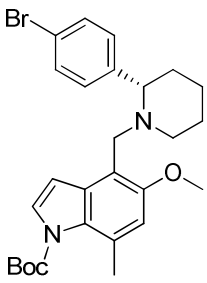
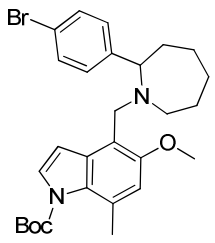
A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13b** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con

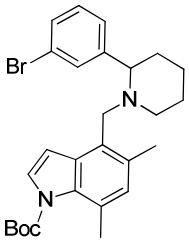
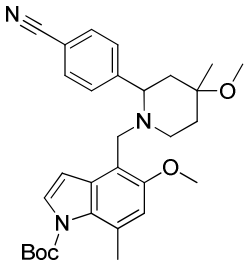
EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 537.4 (M+1).

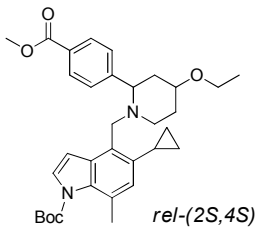
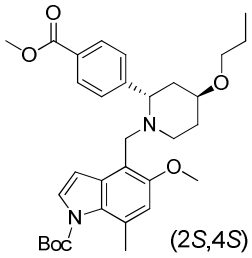
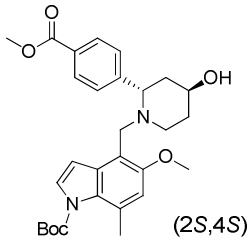
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

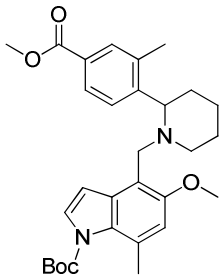
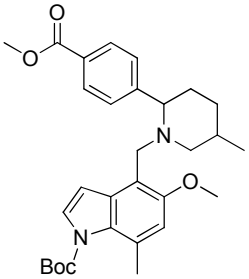
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
4-4-1		(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (±)-2-(4-piridinil)-piperidina (CAS: 143924-51-0)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-2		(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 436.1 (M+H)

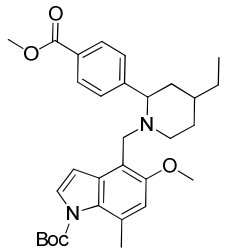
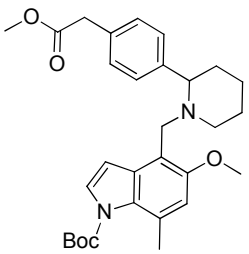
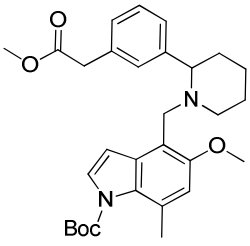
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 y (±)-2-(3-piridinil)-piperidina (CAS: 13078-04-1)	
4-4-3		(*S*)-4-((2-(2-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 511.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 y (*S*)-4-((2-piperidil))-3-fluoro-benzoato de metilo (CAS: 1213320-08-1)	
4-4-4		(*R*)-5-metoxi-4-((3-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-morfolino)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 495.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 y (*R*)-4-(morfolin-3-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213450-66-8)	

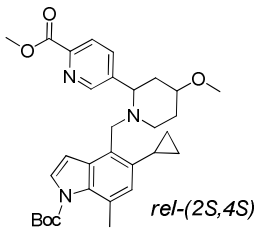
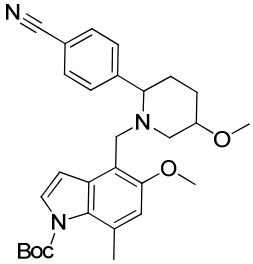
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-5		(*S*)-5-metoxi-4-((2-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (*S*)-6-(2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	(ESI+) 495.2 (M+H)
4-4-6		(*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (*S*)-2-(4-bromo-fenil)-piperidina	(APCI+) 513.2, 515.1 (M+H)
4-4-7		(±)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 527.2 (M+H)

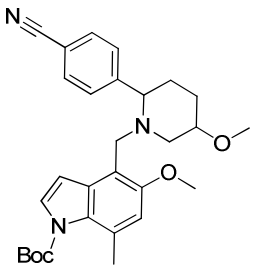
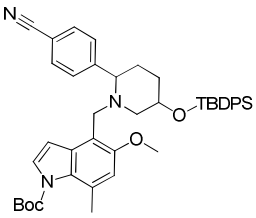
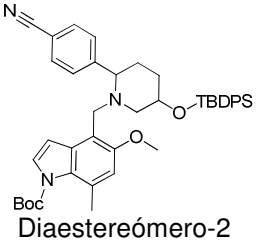
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 y 2-(4-bromo-fenil)-azepano (CAS: 383129-24-6)	
4-4-8		(±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 497.0 (M+H
		Intermediario 1-3 y 2-(3-bromo-fenil)-piperidina (CAS: 383128-74-3)	
4-4-9	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero)	MS (ESI+) *m/z* 504.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-14**	

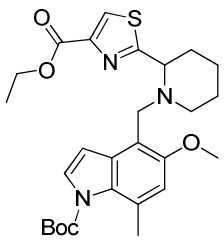
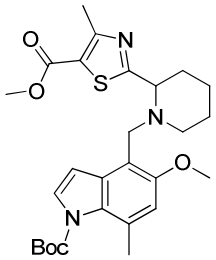
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-10	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-2** e **Intermediario 2-13b**	(ESI+) 547.3 (M+H)
4-4-11	 (2*S*,4*S*)	5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-propoxi-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-15-6**	(ESI+) 551.4 (M+H)
4-4-12	 (2*S*,4*S*)	4-((2*S*,4*S*)(4-hidroxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 509.4 (M+H)

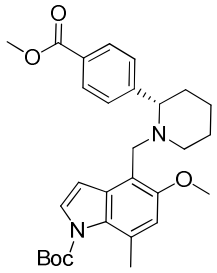
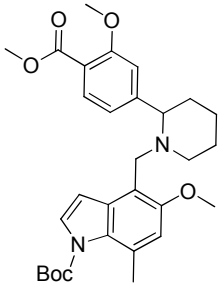
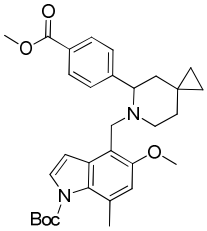
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-13		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-15-7**	(APCI +) 507.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-18-1**	
4-4-14	 Diaestereómero solo	(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-5-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero) **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-2**	(APCI +) 507.4 (M+H)

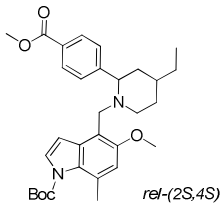
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-15	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-3**	(ESI+) 521.4 (M+H)
4-4-16		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-4**	(APCI +) 507.3 (M+1)
4-4-17		(±)-5-metoxi-4-((2-(3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI +) 507.2 (M+1)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-18-5**	
4-4-18	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 534.3 (M+1)
		Intermediario 1-2 e **Intermediario 2-23-1**	
4-4-19	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 490.4 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-21**	

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-20	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2) / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-23-4**	(ESI+) 490.0 (M+H)
4-4-21	 Diaestereómero-1	(±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-23-2**	(ESI+) 714.4 (M+H)
4-4-22	 Diaestereómero-2	(±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)	(ESI+) 714.4 (M+H)

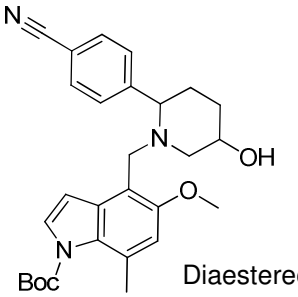
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida / Intermediario 1-3 y Intermediario 2-23-3	MS (*m/z*)
4-4-23		(±)-2-(1-((1-(terbut*oxi*-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-24**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-24		(±)-2-(1-((1-(terbut*oxi*-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-25**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-25		(*S*)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 493.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		**Intermediario 1-3** y (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213455-84-5)	
4-4-26		(±)-5-metoxi-4-((2-(3-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-17**	(ESI+) 523.3 (M+1)
4-4-27		(±)-5-metoxi-4-((5-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-27**	(APCI+) 519.1 (M+1)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-28	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 521.1 (M+1)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-28**	

Intermediario 4-5:

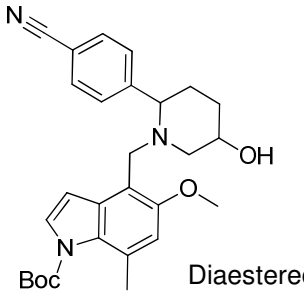
4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de (±)-terbutilo (diaestereómero-1)


Diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-21** (diaestereómero-1), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.4 (M+H).

Intermediario 4-6:

(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)

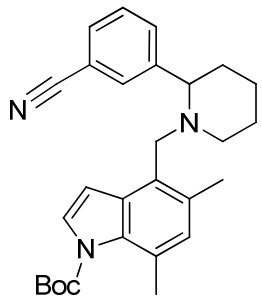


Diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-4-22** (diaestereómero-2), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.3 (M+H).

Intermediario 4-7:

(±)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

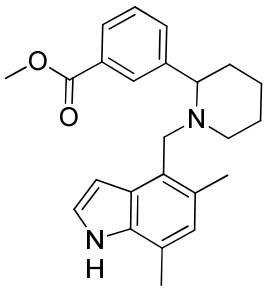


A una solución del (±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-

metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (200 miligramos, 0.402 milimoles), y cianuro de zinc (10.16 miligramos, 0.087 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (50 miligramos, 0.043 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 444.1 (M+H).

Intermediario 4-8:

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

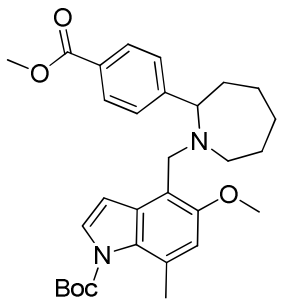


A una solución del (±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (580 miligramos, 1.166 milimoles), Et_3N (1 mililitro, 7.21 milimoles), y $Pd(OAc)_2$ (52.4 miligramos, 0.233 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (18 mililitros)/MeOH (18 mililitros), se

le agregó 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (192 miligramos, 0.466 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (100 psi (7 kg/cm^2)) durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 377.1 (M+H).

Intermediario 4-9:

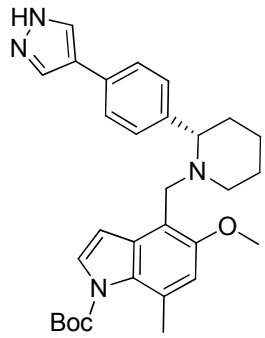
(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-azepan-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-7**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-8**. MS (APCI+) *m/z* 507.2 (M+1).

Intermediario 4-10:

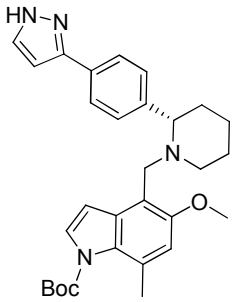
(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión del (*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6** (153 miligramos, 0.298 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (89 miligramos, 0.46 milimoles), y K_2CO_3 (124 miligramos, 0.9 milimoles) en dioxano (8 mililitros)/H_2O (2 mililitros), se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (30 miligramos, 0.026 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 90°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediario 4-11:

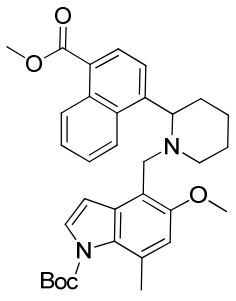
(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6**, y el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-10**. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediario 4-12:

(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-naftalen-1-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

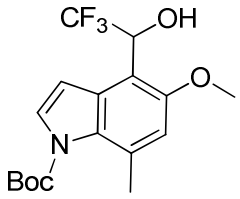


A una solución del 4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-10** (50 miligramos, 0.172 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro cianúrico (63 miligramos,

0.344 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros). A la solución de dimetil-formamida se le agregaron (±)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo, sal de HCl, el intermediario **2-18-6** (79 miligramos, 0.26 milimoles), e *i*Pr_2NEt (0.13 mililitros, 0.777 milimoles), seguidos por yoduro de potasio (21.6 miligramos, 0.13 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 543.2 (M+H).

Intermediario 4-13 e intermediario 4-14:

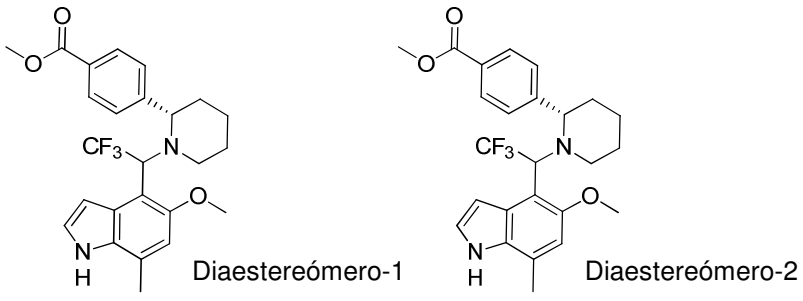
Intermediario 4-13-A; (±)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-

carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.34 gramos, 4.6 milimoles), y trimetil-(trifluoro-metil)-silano (900 miligramos, 4.88 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó TBAF (1M en tetrahidrofurano (THF), 92 microlitros, 0.09 milimoles) a -20°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

Intermediario 4-13; 4-(2*S*)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (diaestereómero-1)**:** e **Intermediario 4-14; 4-(2*S*)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo** (diaestereómero-2)**:**

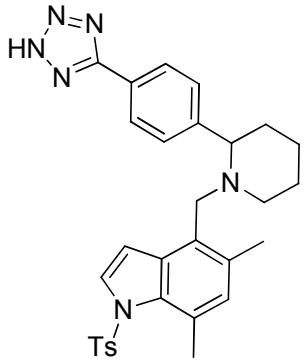


A una solución del (±)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-13-A** (350 miligramos, 0.974 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros) a 0°C, se

le agregó Et_3N (162 microlitros, 1.169 milimoles), seguido por MsCl (91 microlitros, 1.169 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. A una solución del residuo resultante en CH_3CN (5 mililitros), se le agregó Et_3N (1 mililitro, 7.21 milimoles), seguido por (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (125 miligramos, 0.487 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (fase estacionaria; Xbridge^{MR}C-18: fase móvil; ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 por ciento en H_2O/CH_3CN: gradiente; del 5 por ciento al 90 por ciento de B en 40 minutos) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1, t_r = 23.8 minutos) como el Intermediario **4-13**, MS (APCI-) *m/z* 459.16 (M-H); y el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((S)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2, t_r = 26.1 minutos) como el Intermediario **4-14**, MS (APCI-) *m/z* 459.15 (M-H).

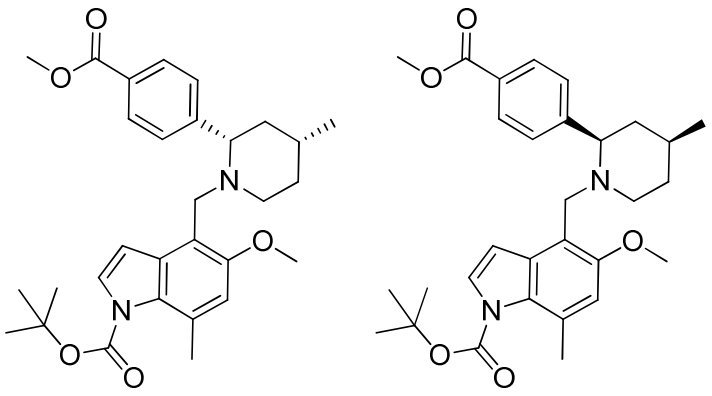
Intermediario 4-15:

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol



Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (80 miligramos, 0.161 milimoles), azida de sodio (15.68 miligramos, 0.241 milimoles), y clorhidrato de trietil-amina (33.2 miligramos, 0.241 milimoles) en cloro-benceno (2 mililitros), se agitó a 110°C durante 1 hora, y entonces a 130°C durante 5 horas. A la mezcla se le agregaron las cantidades adicionales de azida de sodio (29 miligramos), y clorhidrato de trietil-amina (63 miligramos), a temperatura ambiente. La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 3 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con H_2O, y entonces se acidificó con 1 mililitro de AcOH. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y entonces se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 5 por ciento en EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 541.5 (M+H).

Intermediario 5-1:



Intermediario 5-1a; (±)-5-metoxi-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.8 gramos, 6.22 milimoles), y (±)-4-(rel-(2S,4R)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16** (1.2 gramos, 5.14 milimoles) en dicloroetano (15 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 91/1), para proporcionar el compuesto del título. (ESI+) *m/z* 507.1 (M+H).

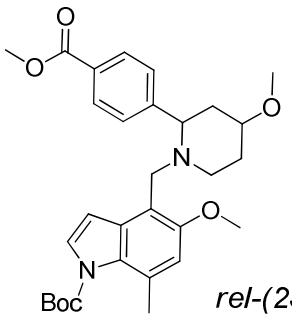
Intermediario 5-1b; 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

de terbutilo y 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-1a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna IA de CHIRALPAK® con el 20 por ciento de *i*PrOH en CO_2 para dar el 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, t_r = 4.1 minutos), y el 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, t_r = 5.8 minutos).

Intermediario 5-2:

Intermediario 5-2a; (±)-5-metoxi-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

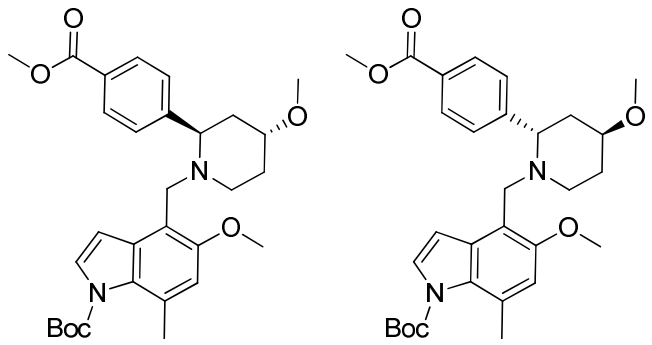


rel-(2S,4S)

A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (120 miligramos, 0.415 milimoles), y el (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-12** (100 miligramos, 0.401 milimoles) en

dicloro-etano (2 mililitros), se le agregó $NaB(OAc)_3H$ (400 miligramos, 1.887 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice funcionalizado con amino-propilo (heptano/EtOAc = 94/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 523.4 (M+H).

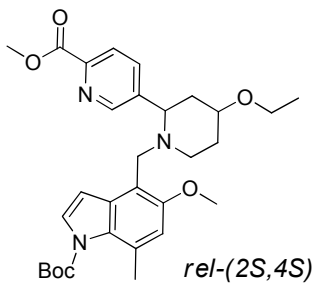
Intermediario 5-2b; 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo y **5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo:**

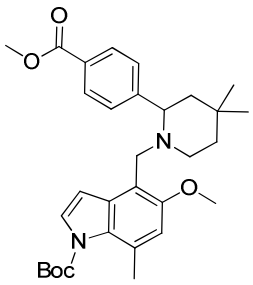


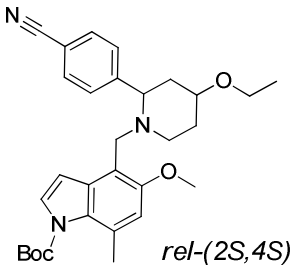
La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-2a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 15 por ciento (NH_4OH 5mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-

indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, t_r = 2.8 minutos), y el 5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, t_r = 5.5 minutos).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente:

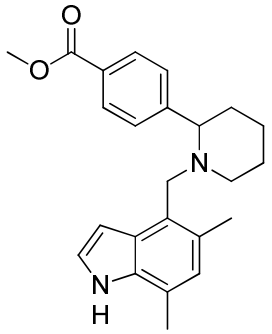
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
	Condiciones para la separación de los enantiómeros		
5-3-1a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo / **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-20**	ESI+ 538.0 (M+H)
5-3-1b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-1a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna (R,R) Whelk-		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	O®1 con metanol al 40 por ciento en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 4.9 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 6.0 minutos).		
5-3-2a		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-22**	ESI+ 521.3 (M+H)
5-3-2b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-2a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD CHIRALPAK® con el 20 por ciento (NH_4OH 5mM en		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	MeOH) en CO_2 para proporcionar el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.4 minutos), y el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.4 minutos).		
5-3-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-13b**	ESI+ 504.5 (M+H)
5-3-3b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-3a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con el 20 por ciento (NH_4OH 10mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-		

Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida	MS (*m/z*)
	ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.7 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 3.4 minutos).		

Intermediario 6-1:



Intermediario 6-1a; (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (550 miligramos, 1.105 milimoles), y KOH (500 miligramos, 8.91 milimoles) en EtOH (8 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con

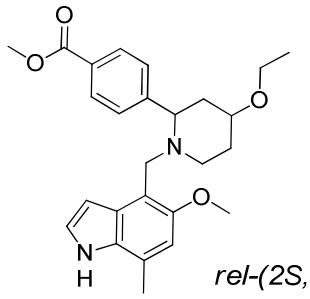
microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno/MeOH (50 mililitros/15 mililitros). A la mezcla a 0°C, se le agregó trimetil-silil-diazometano Et_2O (2M, 5 mililitros, 10 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1.5 horas. La reacción entonces se apagó con ácido acético. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 377.5 (M+H).

Intermediario 6-1b;

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-1a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 por ciento (0.2 por ciento DEA en MeOH) en CO_2 para dar el 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.6 minutos), y el 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.1 minutos).

Intermediario 6-2:

Intermediario 6-2a; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

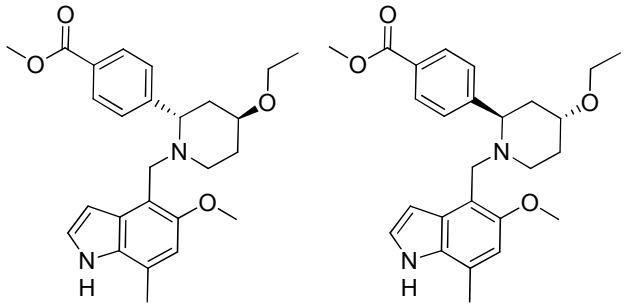


rel-(2S,4S)

Una mezcla del (±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-3** (310 miligramos, 0.578 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), y K_2CO_3 (639 miligramos, 4.62 milimoles), se agitó durante 3 horas bajo condiciones de reflujo, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. Al residuo resultante en tolueno (15 mililitros) y metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregó trimetil-silil-diazometano (2M en Et_2O, 2 mililitros, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.25 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna

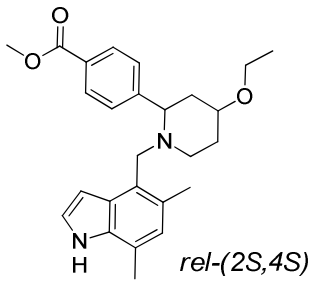
por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/7), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 437.5 (M+H).

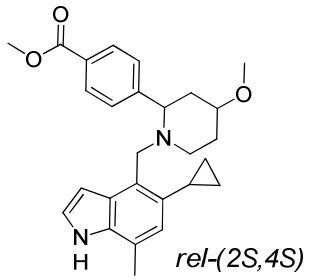
Intermediario 6-2b; 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo y 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

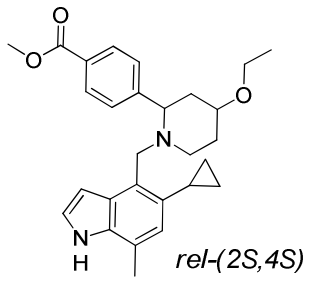


La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 35 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar el 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-1, t_r = 1.9 minutos), y el 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-2, t_r = 3.4 minutos).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermediario apropiado mediante métodos similares a aquéllos descritos en los Ejemplos anteriores:

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	Condiciones para la separación de los enantiómeros		
6-2-2a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 3-2-24**	ESI+ 421.8 (M+H)
6-2-2b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando ana columna AD-H CHIRALPAK® con 40 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.7 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.4 minutos).		

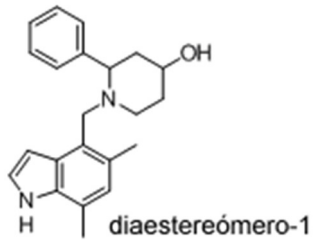
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
6-2-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 3-2-25**	ESI+ 433.4 (M+H)
6-2-3b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 por ciento (NH_4OH 5mM en MeOH) en CO_2 para dar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.0 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.3 minutos).		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
6-2-4a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 4-4-10**	ESI+ 447.5 (M+H)
6-2-4b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 40 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para dar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.3 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 2.9 minutos).		

Ejemplo-1:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol

(diaestereómero-1)

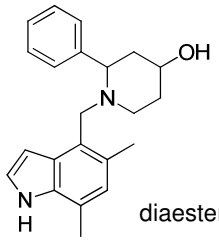


diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-1,** (200 miligramos, 0.409 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (200 microlitros, 1.721 milimoles) en EtOH (5 mililitros) se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH (aproximadamente 6/1). El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7 a 85/15) para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-1) como el Ejemplo-**1** y el diaestereómero-2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H),

2.59 -2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 1H), 1.87 -1.91 (m, 1H), 1.68 -1.75 (m, 1H), 1.56 -1.67 (m, 1H), 1.21 -1.34 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, encontrada 335.2119.

Ejemplo-2:



diaestereómero-2

Ejemplo-2a; (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2)

El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-**1**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 (br. d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.23 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 -2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 -1.91 (m, 1H), 1.68 -1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, encontrada 335.2123.

Ejemplo-2b; (+) y (-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2).

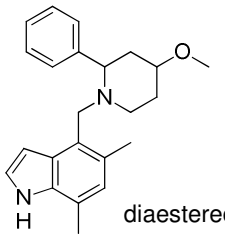
La resolución de los enantiómeros del (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2), Ejemplo-**2a**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC)

quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30 por ciento (NH_4OH 10 mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar, en el orden respectivo, el (+)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-1, t_r = 1.6 minutos), y el (-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-2, t_r = 3.0 minutos).

Ejemplo-3:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol

(diaestereómero-1)

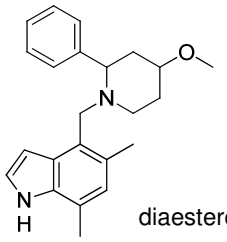


diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-2-1**, de una manera similar a la preparación del Ejemplo-**1**. La separación de los diaestereómeros se logró mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 77/23] para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el Ejemplo-**3** (diaestereómero-1), y el diaestereómero-2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.20, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 4H), 3.10 -

3.18 (m, 2H), 2.64 (td, J = 3.54, 11.87 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 -2.10 (m, 1H), 1.97 -2.02 (m, 1H), 1.79 -1.90 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 11.40, 12.13 Hz, 1H), 1.14 -1.25 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2278.

Ejemplo-4:



diaestereómero-2

Ejemplo-4a; (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)

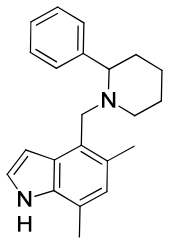
El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-**3.** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 3.41, 11.24 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 -2.37 (m, 1H), 2.21 -2.31 (m, 4H), 1.78 -1.91 (m, 2H), 1.70 -1.77 (m, 1H), 1.45 -1.54 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2276.

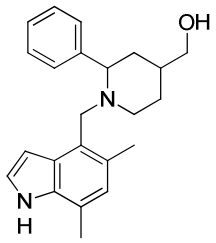
Ejemplo-4b; (+) y (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)

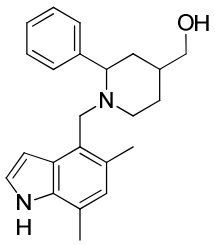
La resolución de los enantiómeros del (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2), Ejemplo-**4a,** se logró mediante cromatografía de fluidos súper-

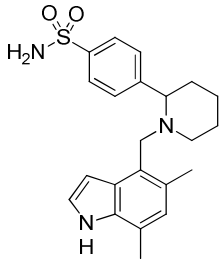
críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IB con 30 por ciento (NH_4OH 10 mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2) (pico-1, t_r = 3.1 minutos), y el (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)(pico-2, t_r = 4.3 minutos).

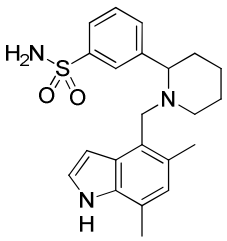
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

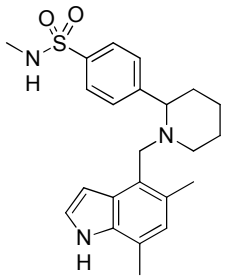
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
5-1	(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 3-2-4**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.36 (aparente t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.26 (aparente t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.72 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.15 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 10.9 Hz, 1 H),

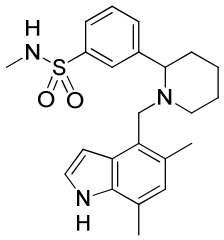
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		2.40 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (t, J= 11.4 Hz, 1 H), 1.65 -1.79 (m, 3 H), 1.26 -1.47 (m, 3 H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2$ $(M+H)^+$ 318.2096, encontrada 318.2105.
5-2	(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)	
	 diaestereómero-1	**Intermediario 3-2-5**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.47-7.67 (m, 5H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.40 (br. dd, J = 2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada

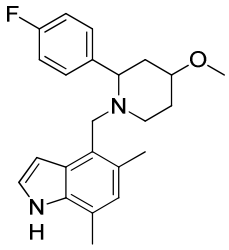
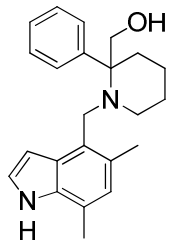
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		349.2265.
5-3	(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2)	
	 diaestereómero-2	Intermediario 3-2-6
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.49-7.63 (m, 5H), 7.26 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.46 (dd, J = 2.65, 13.26

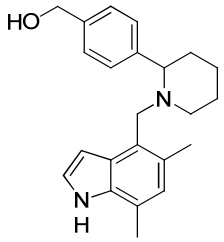
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		Hz, 1H), 4.20 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2270.
5-4	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-7**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.75 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.71 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 2.91, 10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.05 (m,

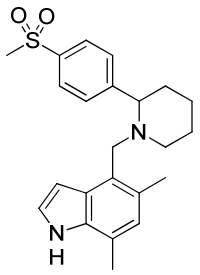
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		1H), 1.64-1.85 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, J = 4.55 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3O_sS$ $(M+H)^+$ 398.1902, encontrada 398.1893.
5-5	(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-7**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 10.79 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (td, J = 1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87 (br. d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 3.54 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 a 2.22 (m, 5H), 1.76-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3O_sS$ $(M+H)^+$

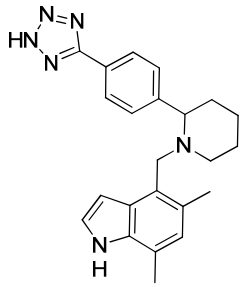
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		398.1902, encontrada 398.1884.
5-6	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-8**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 1.73-2.04 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2048.
5-7	(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida	

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		Intermediario 3-2-8
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.90 (br. d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.83 (aparente t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 5H), 1.75-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2048.
5-8	(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol	
		Intermediario 3-2-9
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08 (br. s., 1

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.68 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.74 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04 -2.15 (m, 1 H), 1.98 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 -1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 -1.39 (m, 1 H); HRMS calculada para $C_{23}H_{28}FN_2O$ $(M+H)^+$ 367.2186, encontrada 367.2174.
5-9	(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	
		Intermediario 3-2-10
		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.78 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (t, J = 4.7

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 -1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.41 -1.51 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.05 -1.20 (m, 1 H)
5-10	(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol	
		**Intermediario 3-3**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3CN) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.71 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.29 (aparente t, J = 2.91 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.50 Hz, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.34 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 -2.39 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 2H), 1.83 -1.90

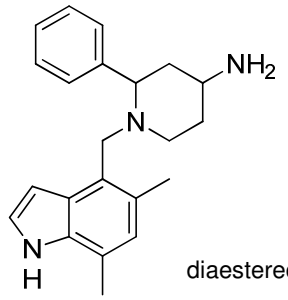
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		(m, 1H), 1.71 -1.79 (m, 1H), 1.66 (td, J = 3.74, 13.23 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2278.
5-11	(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 3-2-18**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 -2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 1H), 1.75 -1.85 (m, 2H), 1.64 -1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O_2S$ $(M+H)^+$ 397.1950, encontrada

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		397.1936.
5-12	**(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol**	
		**Intermediario 4-15**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.28 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.55 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 -2.25 (m, 5H), 1.77 -2.04 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_6$ $(M+H)^+$ 387.2297, encontrada 387.2281.

Ejemplo-6:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina

(diaestereómero-1)



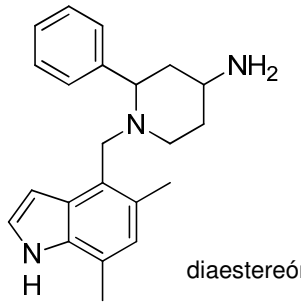
diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **3-2-2,** (100 miligramos, 0.161 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (5 mililitros)/H_2O (0.7 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH (aproximadamente 6/1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.91, 11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, J = 3.92, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 2.78, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 -2.12 (m,

1H), 1.78 -1.88 (m, 1H), 1.71 -1.78 (m, 1H), 1.48 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, encontrada 334.2272.

Ejemplo-7:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2)

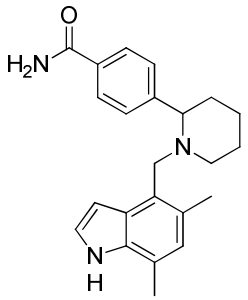


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-2), el intermediario **3-2-3**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.10, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 2.65, 11.49 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.75 -2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, J = 2.53, 12.25 Hz, 1H), 1.88 -1.95 (m, 1H), 1.68 -1.76 (m, 1H), 1.57 -1.68 (m, 1H), 1.29 -1.41 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, encontrada 334.2271.

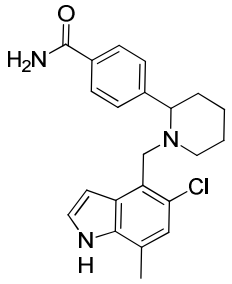
Ejemplo-8:

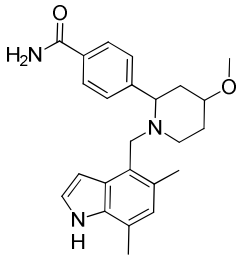
(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida



Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11,** (100 miligramos, 0.201 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante un pH = aproximadamente 6. La mezcla resultante se purificó directamente mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar la (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida como el Ejemplo-**8**, y el ácido carboxílico correspondiente. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.60 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 5H), 1.74 -1.82 (m, 1H), 1.65 -1.74 (m, 1H), 1.45 -1.62 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, encontrada 362.2221.

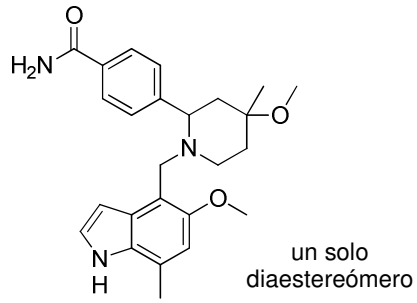
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y HRMS
9-1	(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		**Intermediario 3-2-12**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.58 (dd, J = 4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 -2.24 (m, 2H), 1.72 -2.03 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{25}N_3OCl$ $(M+H)^+$ 382.1686, encontrada 382.1679.
9-2	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida	

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 3-2-15**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3CN) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.10 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.76 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 -2.35 (m, 2H), 2.08 -2.20 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 392.2338, encontrada 392.2328.

Ejemplo-10:

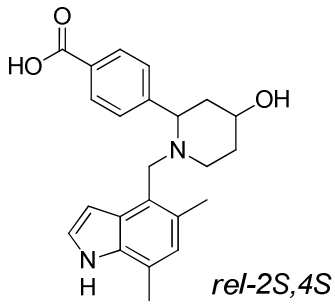
(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (un solo diaestereómero)



Una mezcla de $Ba(OH)_2$ (97 miligramos, 0.347 milimoles), y (±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero), el intermediario **4-4-9**, (35 miligramos, 0.069 milimoles) en iPrOH/H_2O (2 mililitros/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 2 horas bajo la irradiación con microondas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH hasta un pH de alrededor de 7. La mezcla resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 -1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2459.

Ejemplo-11

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico

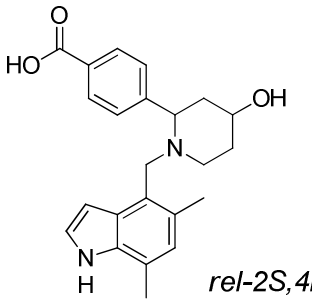


rel-2S,4S

Una mezcla del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-13,** (144 miligramos, 0.28 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (100 microlitros, 0.860 milimoles) en EtOH (2 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante un pH de alrededor de 6. La mezcla se purificó mediante RP HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.27 -2.39 (m, 4H), 2.05 -2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 -1.94 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2012.

Ejemplo-12:

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico

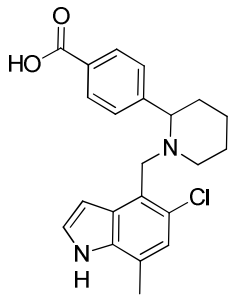


rel-2S,4R

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-14**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**11**. H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, J = 2.65, 12.76 Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 -2.33 (m, 4H), 1.98 -2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 -1.69 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2014.

Ejemplo-13:

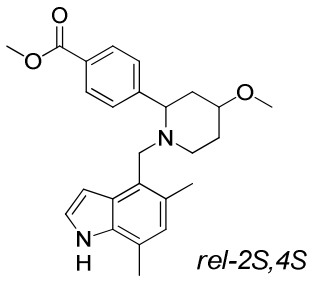
(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo,

el intermediario **3-2-12**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**11.** ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.80, 10.36 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 -2.22 (m, 2H), 1.69 -2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{24}N_2O_2Cl$ $(M+H)^+$ 383.1526, encontrada 383.1525.

Ejemplo-14:



rel-2S,4S

Ejemplo-14a; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

Una mezcla del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-15,** (320 miligramos, 0.606 milimoles), KOH (400 miligramos, 7.13 milimoles), e isoamil-amina (0.5 mililitros, 4.30 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se acidificó entonces mediante ácido cítrico acuoso medio saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). Las capas orgánicas

combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno (4 mililitros)/MeOH (1 mililitro). A la mezcla se le agregó entonces trimetil-silil-diazometano en Et_2O (1 mililitro, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 67/33), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.17 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 -2.40 (m, 4H), 2.23 -2.33 (m, 4H), 1.86 -1.91 (m, 1H), 1.79 -1.85 (m, 1H), 1.70 -1.78 (m, 1H), 1.45 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2326.

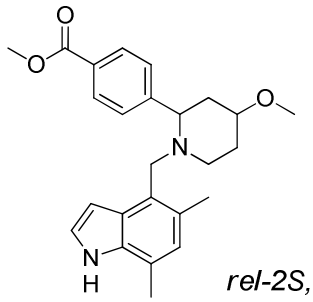
Ejemplo-14b; (+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 30 por

ciento (NH_4OH 10 mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.4 minutos), y el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 3.4 minutos).

Ejemplo-15:

(±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

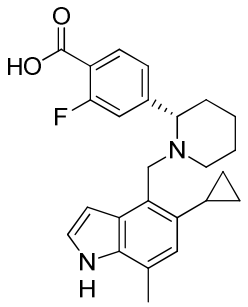


rel-2S,4R

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-16**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**14**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.09 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2334.

Ejemplo-16:

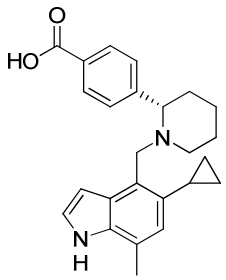
(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico

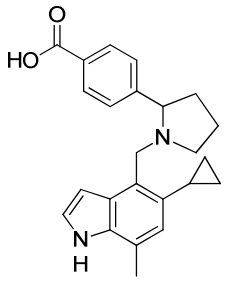


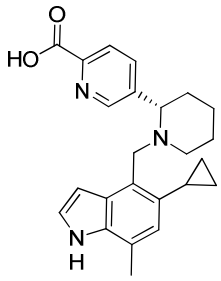
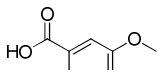
Una mezcla del (*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-22,** (370 miligramos, 0.711 milimoles), y LiOH en H_2O (2 mililitros, 2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (1 mililitro) se agitó a 70°C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.77 (aparente t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 -1.98 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 1H), 1.62 -1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_2F$ $(M+H)^+$ 407.2135, encontrada 407.2124.

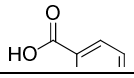
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de

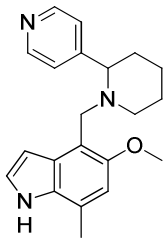
partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

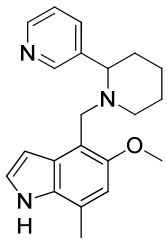
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
17-1	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 3-2-19**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.48 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.90 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.07 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.64 -1.74 (m, 1H), 1.47 -1.63 (m, 2H), 1.32 -1.46 (m, 2H), 0.59 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.59 (m, 1H), 0.07 - 0.21 (m, 1H), 0.22 - 0.03 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{29}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 389.2229, encontrada 389.2216.

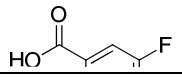
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-2</u></td><td colspan="2">(<u>+</u>)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 3-2-20</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.88 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.47 -2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 -2.32 (m, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 0.75 - 0.88 (m, 1H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.46 (br. s., 1H), 0.12 - 0.33 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 375.2073, encontrada 375.2071.</td></tr>
<tr><td><u>17-3</u></td><td colspan="2">(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico</td></tr>
</table>

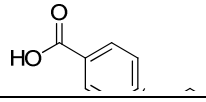
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
		**Intermediario 3-2-21**
		^{1}H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 8.07 (m, 2H), 7.16 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (d, J = 12.29 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.28 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.22 (m, 2H), 1.66 -1.89 (m, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.36 -1.50 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.64 - 0.74 (m, 1H), 0.49 - 0.59 (m, 1H), 0.11 - 0.19 (m, 1H). HRMS calculada para $C_{24}H_{28}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 390.2182, encontrada 390.2168.
17-4	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico	
		**Intermediario 3-2-23**

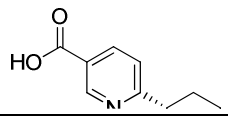
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.34 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, *J* = 3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.23 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.74 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m, 1H), 1.62 -1.82 (m, 3H), 1.35 -1.60 (m, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 0.62 - 0.79 (m, 2H), 0.19 - 0.29 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, encontrada 419.2318.
17-5	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-25**

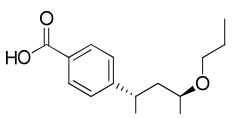
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.02 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.49 - 2.74 (m, J = 11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.62 -1.85 (m, 3H), 1.25 -1.62 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2021.
17-6	(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-4-1**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.55 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.21 (dd, J = 2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.25 (d, J =

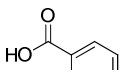
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		12.13 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.36 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.86 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 -2.13 (m, 1H), 1.68 -1.82 (m, 2H), 1.50 -1.68 (m, 2H), 1.30 -1.50 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O$ $(M+H)^+$ 336.2076, encontrada 336.2067.
17-7	(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-4-2**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H),

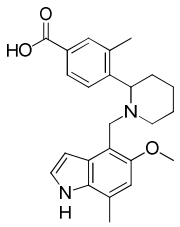
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>1.94 -2.12 (m, 1H), 1.70 -1.84 (m, 2H), 1.49 -1.69 (m, 2H), 1.25 -1.48 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2072.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><u>17-8</u></td><td colspan="2">(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Intermediario 4-4-3</td></tr>
</table>

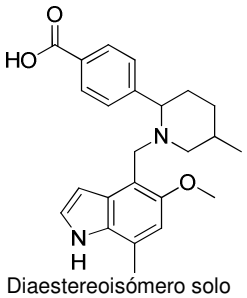
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.82 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.72 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 7.61 (br. dd, J = 7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.18 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.78 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (br. d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.86 -1.97 (m, 1H), 1.83 (br. d, J = 9.10 Hz, 1H), 1.55 -1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{26}N_2O_3F$ $(M+H)^+$ 397.1927, encontrada 397.1916.
17-9	(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-4**

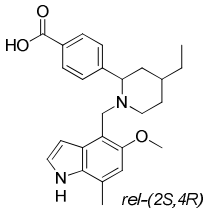
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 -2.42 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{25}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 381.1809, encontrada 381.1797.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><u>17-10</u></td><td colspan="2">(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Intermediario 4-4-5</td></tr>
</table>

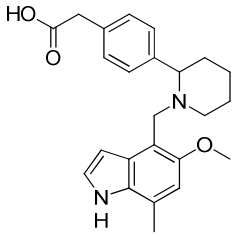
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 8.91 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.35 (br. d, J = 9.30 Hz, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br. d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 1.79 -1.92 (m, 3H), 1.56 -1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{22}H_{26}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 380.1974, encontrada 380.1960.
17-11	(-)-ácido 4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-11**

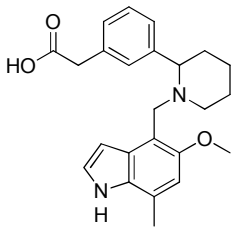
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.06 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.54 (br. d, J = 9.20 Hz, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.66 Hz, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 -2.32 (m, 2H), 1.98 -2.08 (m, 1H), 1.80 -1.94 (m, 1H), 1.60 -1.72 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.27 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{33}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 437.2240, encontrada 437.2436.
17-12	(-)-ácido 4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-12**

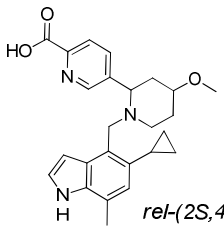
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 2.81, 11.62 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 2.55 -2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 -1.96 (m, 1H), 1.75 -1.86 (m, 2H), 1.61 (d, J = 14.06 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1971, encontrada 395.1967.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-13</u></td><td colspan="2">(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-4-13</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.94 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.06 Hz,</td></tr>
</table>

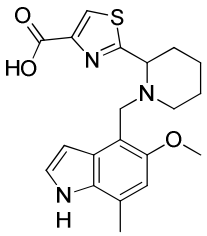
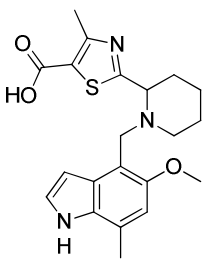
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.74 -2.02 (m, 4H), 1.65 (br. s., 2H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2172.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-14</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
Diaestereoisómero solo</td><td>Intermediario 4-4-14</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.93 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.80 Hz, 1H), 4.37 (br. d, J = 9.70 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 2.51, 12.65 Hz, 1H), 2.41 (s,</td></tr>
</table>

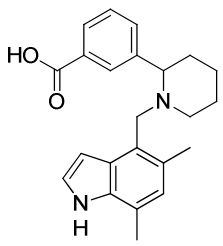
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		3H), 2.22 -2.33 (m, 2H), 1.88 -2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.21 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2176.
17-15	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4R)*	**Intermediario 4-4-15**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.02 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 3.29 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 -2.14 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 1H), 1.57 -1.71 (m, 2H), 1.20 -1.41 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.46 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$

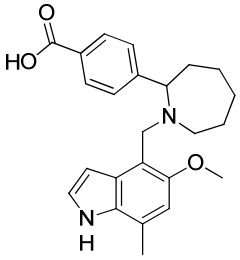
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		(M+H)$^+$ 407.2335, encontrada 407.2358.
17-16	(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético	
		Intermediario 4-4-16
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.31 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 -2.14 (m, 2H), 1.90 -1.99 (m, 1H), 1.68 -1.90 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ (M+H)$^+$ 393.2178, encontrada 393.2181.

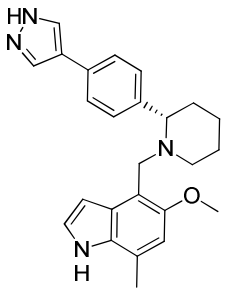
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
17-17	(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético	
		**Intermediario 4-4-17**
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.24 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.01 -2.20 (m, 2H), 1.63 -2.00 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2175.
17-18	(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico	

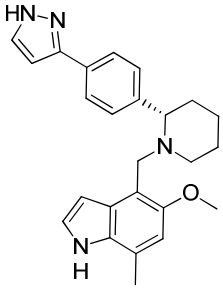
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 4-4-18**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.94 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.81 Hz, 1H), 4.05 (br. d, J = 11.60 Hz, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 -2.98 (m, 1H), 2.70 -2.84 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 -2.17 (m, 3H), 1.72 -1.84 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.79 (m, 1H), 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.06 - 0.18 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{30}N_3O3$ $(M+H)^+$ 420.2287, encontrada 420.2281.
17-19	(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico	

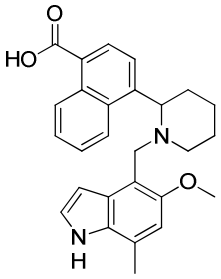
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		Intermediario 4-4-23
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, J = 11.24 Hz, 1H), 1.75 -1.84 (m, 2H), 1.40 -1.62 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{20}H_{24}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 386.1533, encontrada 386.1514.
17-20	(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	
		Intermediario 4-4-24
		^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1 H) 7.27 (t, J = 2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.65 (dd, J = 2.89, 2.06 Hz, 1 H) 3.75 (d, J

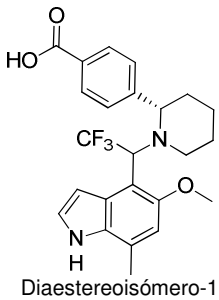
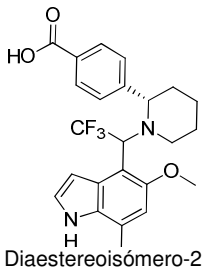
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>= 12.10 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.53 (d, J = 12.10 Hz, 1 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.08 (t, J = 10.36 Hz, 1 H) 1.91 (dd, J = 9.22, 4.72 Hz, 1 H) 1.59 -1.71 (m, 2 H) 1.52 (d, J = 12.84 Hz, 1 H) 1.25 -1.42 (m, 2 H); HRMS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 400.1702, encontrada 400.1687.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-21</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-8</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.62 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 1H), 7.19 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 - 6.55 (m, 1H), 3.54 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 2H),</td></tr>
</table>

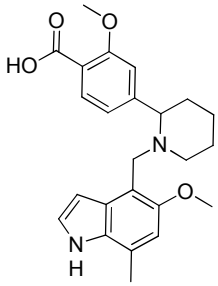
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>2.62 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 -1.96 (m, 1H), 1.54 -1.75 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 1.26 -1.41 (m, 2H), HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, encontrada 363.2075.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-22</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-9</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 -2.54 (m, 1H), 2.19 -2.35 (m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 4H), 1.71 -1.87 (m, 1H), 1.46 -</td></tr>
</table>

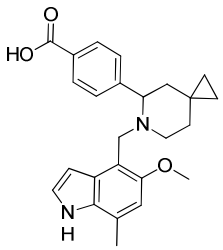
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		1.64 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2172.
17-23	(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-10**
		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.49 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 - 6.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.05 (br. dd, J = 2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76 (br. d, J = 10.40 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87 -1.96 (m, 1H), 1.64 -1.74 (m, 2H), 1.53 -1.62 (m, 1H), 1.43 -1.53 (m, 1H), 1.29 -1.39 (m, 2H); HRMS calculada

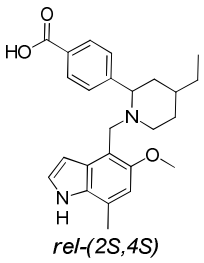
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		para $C_{25}H_{28}N_4O$ (M - H) 401.2328, encontrada 401.2343.
17-24	(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol	
		Intermediario 4-11
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 7.87 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 3.80 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91 (br. d, J = 11.74 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 -2.02 (m, 1H), 1.72 -1.80 (m, 2H), 1.63 -1.72 (m, 1H), 1.50 -1.56 (m, 1H), 1.37 -1.50 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{25}H_{28}N_4O$ (M - H) 401.2328, encontrada 401.2334.

<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-25</u></td><td colspan="2">(<u>+</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-12</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (existe rotámero, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d_6) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.36 (br. m), 7.82 - 8.14 (br. m), 7.51 (br. s., 2H), 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.76 (m), 4.07 (br. s), 3.53 - 3.76 (m), 3.22 (br. s.), 2.86 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 -2.21 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.33 -1.61 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{27}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 429.2178, encontrada 429.2180.</td></tr>
<tr><td><u>17-26</u></td><td colspan="2">4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	 Diaestereoisómero-1	**Intermediario 4-13**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.03 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.30 (aparente t, J = 2.90 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (q, J = 10.39 Hz, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.50 (d, J = 0.73 Hz, 3H), 1.55 -1.81 (m, 4H), 1.41 -1.52 (m, 1H), 1.21 -1.33 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, encontrada 447.1895.
17-27	4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)	
	 Diaestereoisómero-2	**Intermediario 4-14**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.70

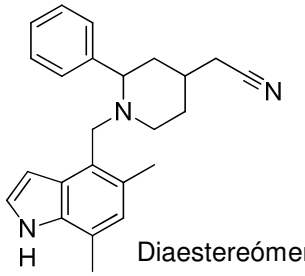
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		(d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.07 - 5.25 (m, 1H), 3.64 (br. s., 3H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 -2.03 (m, 1H), 1.45 -1.74 (m, 5H), 1.02 -1.18 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, encontrada 447.1921.
17-28	(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-26**
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.63 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 4.33 (br. dd, J = 3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 -

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		2.16 (m, 2H), 1.78 -1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2116.
17-29	(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico	
		Intermediario 4-4-27
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.36 (br. d, J = 12.70 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.45-0.68 (m, 4H). HRMS calculada para $C_{25}H_{27}N_2O_3$ (M-H) 403.2016, encontrada 403.2019.

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
17-30	(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 4-4-28**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.34 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ (M+H) 407.2329, encontrada 407.2312.

Ejemplo-18:

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1)



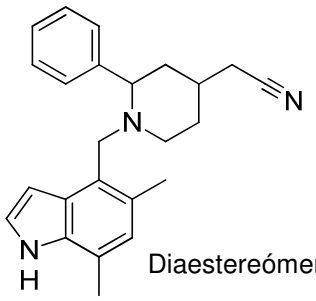
Diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-1**, (95 miligramos, 0.208 milimoles), y Cs_2CO_3 (300 miligramos, 0.921 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se agitó a 60°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [CH_2Cl_2/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 92/8], para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (aparente t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, J = 2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 2.45 -2.54 (m, 1H), 2.37 -2.40 (m, 3H), 2.21 -2.32 (m, 4H), 2.15 -2.20 (m, 1H), 2.00

-2.07 (m, 1H), 1.61 -1.78 (m, 2H), 1.48 -1.58 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 358.2283, encontrada 358.2278.

Ejemplo-19:

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2)

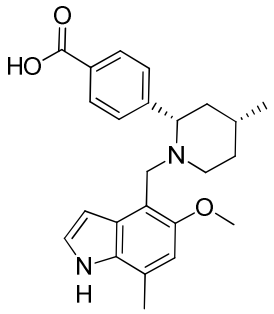


Diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-2**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**18**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 12.38 Hz, 2H), 2.65 -2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 -2.05 (m, 1H), 1.78 -1.87 (m, 2H), 1.61 -1.69 (m, 1H), 1.45 -1.56 (m, 1H), 1.12 -1.24 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H).

Ejemplo-20:

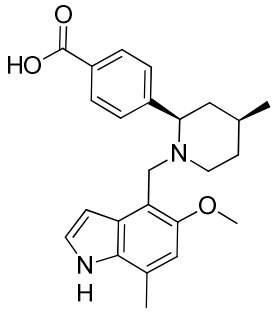
Ejemplo-20a; (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



Una mezcla del 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b** pico-1 (t_r = 4.1 minutos), (600 miligramos, 1.184 milimoles), y LiOH en H_2O (4 mililitros, 4.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros)/MeOH (4 mililitros), se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se lavó dos veces con CH_2Cl_2. La capa acuosa se acidificó entonces con ácido cítrico mediante un pH = aproximadamente 6. La mezcla entonces se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, J = 14.50 Hz, 1H), 1.89 -1.99 (m, 1H), 1.65 -1.89 (m, 2H), 1.43 -1.58 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.24 Hz,

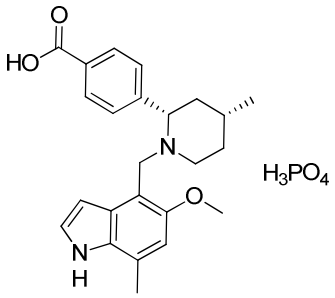
3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2190.

Ejemplo-20b; (-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b,** pico-2 (t_r = 5.8 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**20a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**20a**.

Ejemplo-20c; Sal de fosfato del 4-((2*S*,4*R*)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



A una suspensión del (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico (122 miligramos, 0,311 milimoles) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y

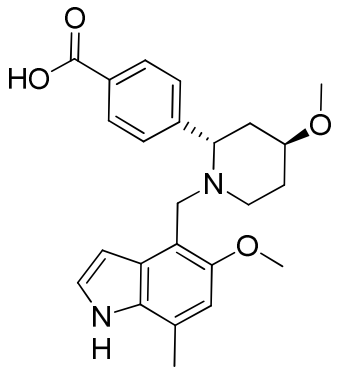
acetonitrilo, se le agregó H_3PO_4 (35.8 miligramos, 0.311 milimoles, 85 por ciento acuoso) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y acetonitrilo. La mezcla se sonicó durante 10 minutos. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 5°C durante 2 horas, y se dejó agitándose a 5°C durante 1 hora. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y el proceso se repitió 3 veces adicionales. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se filtró, lavando con 10 mililitros de una mezcla de 1:1 de acetonitrilo:metil-terbutil-éter (MTBE) y el sólido recolectado se secó para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.78 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:

Ángulo	**Valor d**	**Intensidad**	**% de Intensidad**
2-Theta °	**Ángstrom**	**Cuenta**	**%**
7.7	11.509	1522	27

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

Ejemplo-21:

Ejemplo-21a; (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

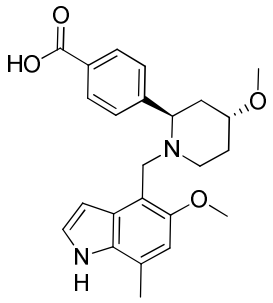


Una mezcla del 5-metoxi-4-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b** pico-2 (t_r = 5.5 minutos), (30 miligramos, 0.057 milimoles), y LiOH en H_2O (500 microlitros, 0.500 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros)/MeOH (0.5 mililitros) se agitó a 70°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del Ejemplo-**21c**.

^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.63 -2.83 (m,

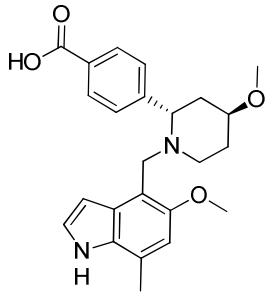
1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 -2.20 (m, 1H), 1.88 -2.06 (m, 2H), 1.61 -1.87 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2119.

Ejemplo-21b; (+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b,** pico-1 (t_r = 2.8 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**21a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.

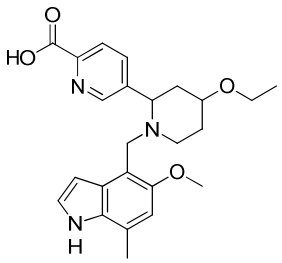
Ejemplo-21c; (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

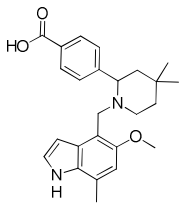


A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-

carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el ((2*S*,4*S*)-4-(4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo, el intermediario **2-12b** (1 gramo, 4.01 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción entonces se apagó con $NaBH_4$ (200 miligramos), seguido por metanol (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con LiOH en H_2O (15 mililitros, 15 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/MeOH (20 mililitros), y se agitó a 70°C durante 22 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H_2O, y entonces se acidificó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo luego con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.

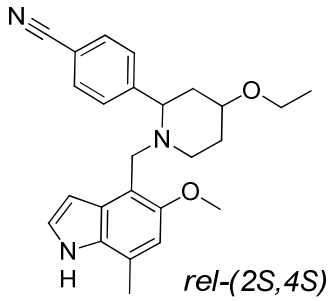
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del pico correspondiente del enantiómero mediante el método descrito anteriormente.

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
22-1	(+) y (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.61 (d, J = 0.90 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 4H), 3.61 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 2.84 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.63 -2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 -2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 -1.79 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.10 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 424.2236, encontrada 424.2226.
22-1a	(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario **5-3-1b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 4.9 minutos).	
22-1b	(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario **5-3-1b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 6.0 minutos).	
22-2	(+) y (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico	
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.50 Hz, 2H), 7.23 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J =

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		11.98 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.67 -2.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 -2.33 (m, 1H), 1.50 -1.58 (m, 1H), 1.36 -1.48 (m, 2H), 1.20 -1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ 407.2335, encontrada 407.2344.
22-2a	(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **5-3-2b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.4 minutos).	
22-2b	(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del intermediario **5-3-2b** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.4 minutos).	

Ejemplo-23:



rel-(2S,4S)

Ejemplo-23a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo

A una solución del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b,** pico-1 (t_r = 1.7 minutos), (25 miligramos, 0.050 milimoles) en CH_2Cl_2 (1 mililitro) a 0°C, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó luego a 0°C durante aproximadamente 3 horas, y entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento a la misma temperatura. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, CD_3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t, J = 2.57 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.40, 2.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.01 Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 2.80, 11.60 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 1.56, 6.97 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.52 (td, J = 3.56, 11.76 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 -2.40 (m, 1H), 1.83 -1.89 (m, 1H), 1.72 (td, J = 2.84, 13.94

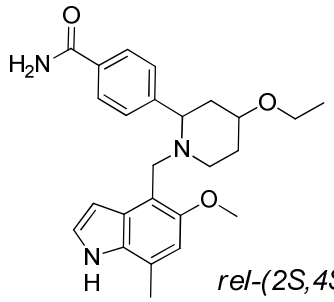
Hz, 1H), 1.63 -1.70 (m, 1H), 1.46 -1.55 (m, 1H), 1.18 (t, J = 6.97 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{25}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 404.2338, encontrada 404.2333.

Ejemplo-23b; (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2), el intermediario **5-3-3b,** pico-2 (t_r = 3.4 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**23a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**23a**.

<u>Ejemplo-24:</u>

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida

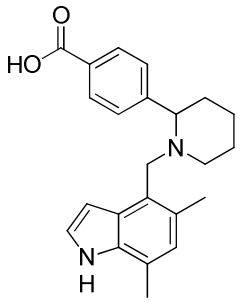


rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b,** pico-1 (t_r = 1.7 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**8**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.57 (br. d,

J = 7.80 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd, J = 2.60, 2.70 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q, J = 6.97 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 2.45 -2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 -2.32 (m, 1H), 1.78 -1.87 (m, 1H), 1.55 -1.73 (m, 2H), 1.36 -1.53 (m, 1H), 1.09 (t, J = 6.97 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2435.

Ejemplo-25:



Ejemplo-25a; (+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

Una mezcla del 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1), el intermediario **6-1b,** pico-1 (t_r = 2.6 minutos), (150 miligramos, 0.398 milimoles), y KOH (50 miligramos, 0.891 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.95 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.58 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H),

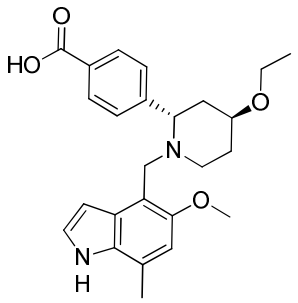
3.27 (br. d, J = 12.40 Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 -2.03 (m, 5H), 1.74 -1.82 (m, 1H), 1.65 -1.74 (m, 1H), 1.44 -1.61 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, encontrada 363.2064.

Ejemplo-25b; (-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del enantiómero correspondiente del 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-1,** pico-2 (t_r = 4.1 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**25a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**25a**.

Ejemplo-26:

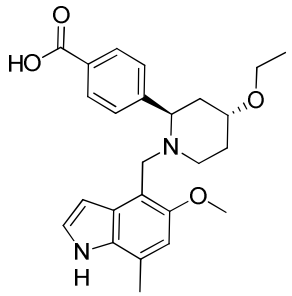
Ejemplo-26a; 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+) como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



Una mezcla del 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2b,** pico-1 (tr = 1.9 minutos), (84 miligramos, 0.192 milimoles), y LiOH en H_2O (1 mililitro, 1 milimol) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (2 mililitros), se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del Ejemplo-**26c**. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.12 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.66 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.28, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.00 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 -2.33 (m, 2H), 2.08 (br. d, J = 15.70 Hz, 1H), 1.82 -1.99 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.03 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 423.2284, encontrada 423.2263.

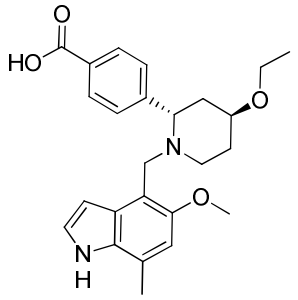
Ejemplo-26b; ((-)4-((2*R*,4*R*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



El ((-)4-((2*R*,4*R*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico, como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), se sintetizó a partir del 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-2b,** pico-2 (t_r = 3.4 minutos), de

una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**26a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**26a**.

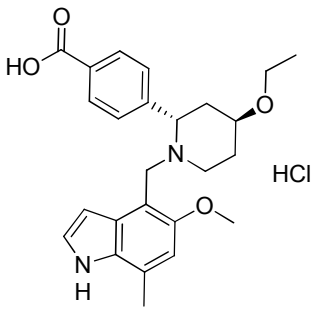
Ejemplo-26c; ((+)4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13a** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 21.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (500 miligramos, 4.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante otras 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con LiOH en H_2O (15 mililitros, 15 milimoles) y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/MeOH (20 mililitros), y se agitó a 70°C durante 8 horas, y

entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O, y entonces se acidificó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**26a**.

Ejemplo-26d; Clorhidrato del 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico



A una solución del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico (620 miligramos, 1.467 milimoles) en H_2O/CH_3CN (10/3 mililitros), se le agregó HCl acuoso 5M (500 microlitros, 2.500 milimoles). La mezcla entonces se liofilizó. El compuesto amorfo resultante se suspendió entonces en iPrOH (300 mililitros). La mezcla se calentó a 70°C. La mezcla se convirtió en una solución después de 1.5 horas. La solución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente con agitación durante

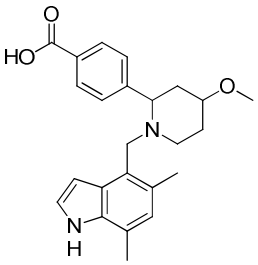
aproximadamente 5 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido se secó bajo un alto vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.90 a 2.15 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.97 Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:

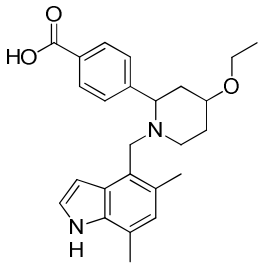
Ángulo	**Valor d**	**Intensidad**	**% de Intensidad**
2-Theta °	**Ángstrom**	**Cuenta**	**%**
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

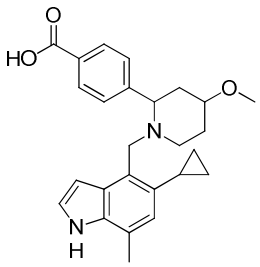
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

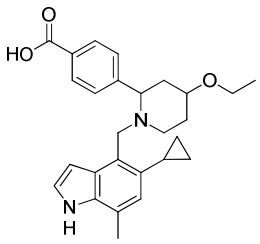
Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-1	(+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.70 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.28 - 3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 -2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.70 -1.84 (m, 1H), 1.40 -1.69 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2179.
27-1a	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo-**14a,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.4 minutos)	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-1b	(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo-**14b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 3.4 minutos)	
27-2	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) y (-)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (sal de TFA, 600 MHz, D_2O) δ 8.04 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.40 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 3.97 (br. s, 1H), 3.65 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 3H), 2.03 -2.11 (m, 1H), 1.90 (br.

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		s., 1H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2332.
27-2a	(+)4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario **6-2-2b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 1.7 minutos).	
27-2b	((-)4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario **6-2-2b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.4 minutos).	
27-3	(+)y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

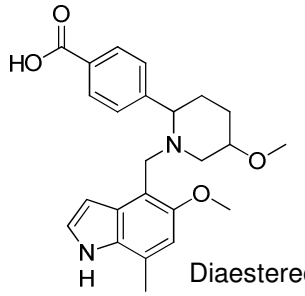
<table>
<tr><td rowspan="5"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td>Estructura</td><td>RMN y HRMS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Material de partida para el enantiómero-a</td></tr>
<tr><td colspan="2">Material de partida para el enantiómero-b</td></tr>
<tr><td> 
rel-(2S,4S)</td><td>^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.51 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.15 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90 (br. d, J = 15.40 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), - 0.11 (br. s., 1H). HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, encontrada 419.2335.</td></tr>
<tr><td><u>27-3a</u></td><td colspan="2">(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario 6-2-3b, enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.0 minutos)</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-3b	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-3b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.3 minutos)	
27-4	(+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (600 MHz, D_2O) δ 8.03 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.71 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.65 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (br. d, J = 11.00 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 -2.40 (m, 2H), 2.10 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.29 (t, J = 7.00 Hz, 3H),

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		0.87 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.34 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). HRMS calculada para $C_{27}H_{33}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 433.2491, encontrada 433.2482.
27-4a	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-4b,** enantiómero-1, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-1, t_r = 1.3 minutos)	
27-4b	(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-4b,** enantiómero-2, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-2, t_r = 2.9 minutos)	

Ejemplo-28:

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)



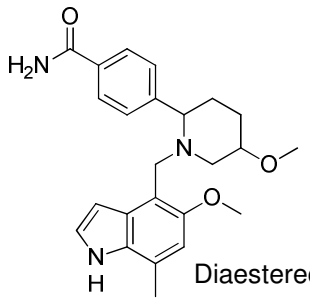
Diaestereómero-1

Una mezcla de $Ba(OH)_2$ (200 miligramos, 0.716 milimoles), y el (±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-19** (60 miligramos, 0.154 milimoles) en iPrOH/H_2O (0.5/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La capa acuosa se acidificó con AcOH. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, que se enjuagó con H_2O/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado acuoso se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.81, 12.23 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (dd,

J = 11.50, 11.60 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (br. d, J = 13.60 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2117.

Ejemplo-29:

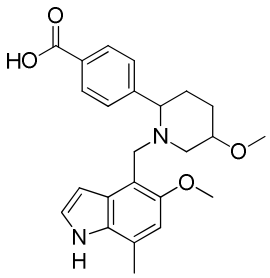
(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1)

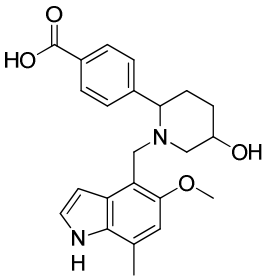
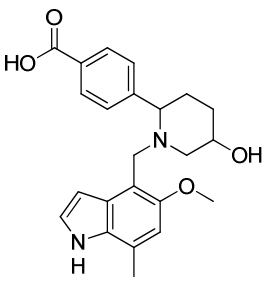


Diaestereómero-1

El compuesto del título se aisló en la síntesis del Ejemplo-**28** como un producto menor. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 2.87, 12.29 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 408.2280, encontrada 408.2287.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

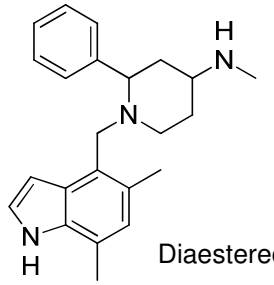
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
30-1	**(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico** (diaestereómero-2)	
	 Diaestereómero-2	**Intermediario 4-4-20**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.90-7.99 (m, 2H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (br. d, J = 7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, J = 12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2119.
30-2	**(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico** (diaestereómero-1)	
		Intermediario 4-5

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 Diaestereómero-1	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.79 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.15 (br. d, J = 11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.50-1.64 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1953, encontrada 395.1971.
	(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)	
30-3		**Intermediario 4-6**
	 Diaestereómero-2	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.98 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.61 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.81 (s,

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		1H), 6.28 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (br. d, J = 10.30 Hz, 1H), 3.37 (br. d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (aparente br. t, J = 10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1953, encontrada 395.1965.

Ejemplo-31:

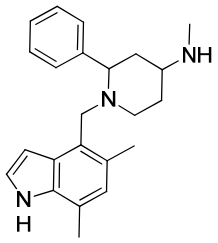
(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina-(diaestereómero-1)

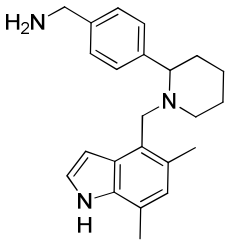


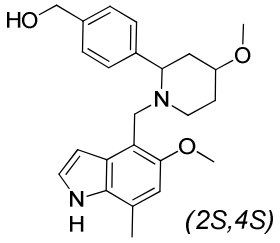
Diaestereómero-1

A una solución del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **3-2-2** (100 miligramos, 0.161 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó $LiAlH_4$ (60 miligramos, 1.581 milimoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con H_2O (60 microlitros), NaOH acuoso al 15 por ciento (60 microlitros), y H_2O (120 microlitros). La mezcla entonces se diluyó con tetrahidrofurano (THF). La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 3.16, 11.49 Hz, 1H), 3.29 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.79 -2.83 (m, 1H), 2.58 -2.65 (m, 1H), 2.42 -2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 -2.06 (m, 1H), 1.83 -1.90 (m, 1H), 1.68 -1.77 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, encontrada 348.2426.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

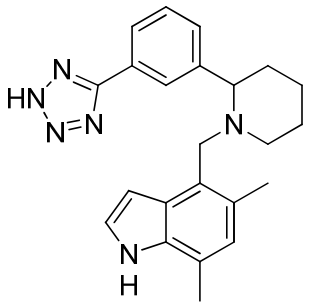
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y HRMS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>32-1</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-N-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
Diaestereómero-2</td><td>Intermediario 3-2-3</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.85 (td, J = 3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50 -2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 -2.11 (m, 1H), 1.96 -2.03 (m, 1H), 1.77 -1.85 (m, 1H), 1.53 -1.63 (m, 1H), 1.23 -1.35 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, encontrada 348.2430.</td></tr>
<tr><td><u>32-2</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)(4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		Intermediario 3-2-11
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.64 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 3H), 3.34 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 -2.11 (m, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.50 -1.68 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2434, encontrada 348.2434.
32-3	(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 *(2S,4S)*	**Ejemplo-21b**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.86 -1.89 (m, 1H), 1.67 -1.80 (m, 2H), 1.45 -1.55 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{27}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 466.2706, encontrada 466.2696.

Ejemplo-33:

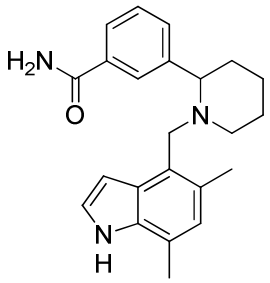
(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol



Una mezcla del (±)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-7** (130 miligramos, 0.293 milimoles), NaN_3 (58 miligramos, 0.88 milimoles), y $CdCl_2$ (11 miligramos, 0.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se agitó a 100°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, J = 10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 -2.31 (m, 1H), 2.13 -2.21 (m, J = 13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 -2.04 (m, 1H), 1.72 -1.96 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_6$ $(M+H)^+$ 385.2141, encontrada 385.2142.

Ejemplo-34:

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida

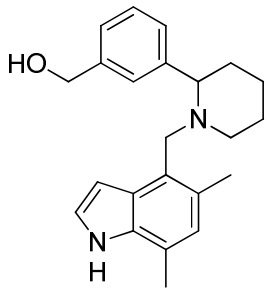


Una mezcla del (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (80 miligramos, 0.212 milimoles), $CaCl_2$ (100 miligramos, 0.901 milimoles), y NH_4OH (33 por ciento, 10 m) en metanol (MeOH) (10 mililitros) se agitó a 80°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, J = 11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 -2.28 (m, 3H), 1.93 -2.15 (m, 1H), 1.65 -1.89 (m, 3H), 1.34 -1.63 (m, 3H); HRMS calculada para

$C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, encontrada 362.2223.

Ejemplo-35:

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol

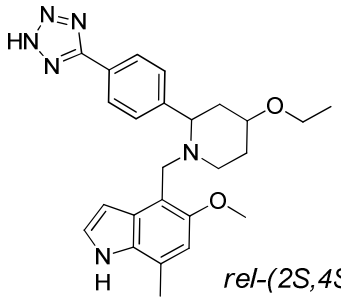


Una mezcla del (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (230 miligramos, 0.611 milimoles), y $NaBH_4$ (200 miligramos, 5.29 milimoles) en THF/MeOH (10 mililitros/5 mililitros), se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 -1.94 (m, 1H), 1.54 -

1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, J = 8.30 Hz, 1H), 1.26 -1.41 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2276.

Ejemplo-36:

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol:



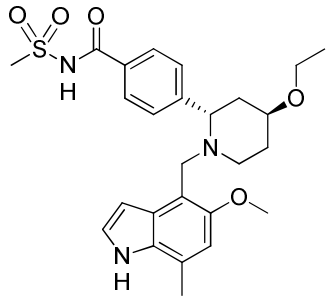
rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-3-3a** (50 miligramos, 0.099 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó NaN_3 (30 miligramos, 0.461 milimoles), seguido por hidrato de ácido fosfo-molíbdico (CAS: 51429-74-4, 30 miligramos, 0.099 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 110°C durante 3 días, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.11 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m,

2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 -2.35 (m, 2H), 1.86 -2.12 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.82 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_6O_2$ $(M+H)^+$ 447.2508, encontrada 447.2489.

Ejemplo-37:

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida

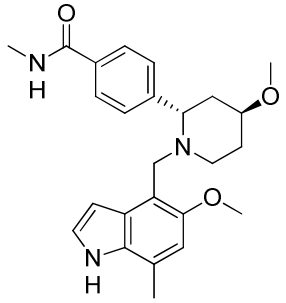


A una solución del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**26a**, (98 miligramos, 0.232 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se le agregaron metan-sulfonamida (33.1 miligramos, 0.348 milimoles), y HATU (97 miligramos, 0.255 milimoles), seguidos por Et_3N (0.097 mililitros, 0.696 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de metan-sulfonamida (20 miligramos, 0.21 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 48 horas. La reacción se apagó con metanol / H_2O (aproximadamente 1/1), el cual se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m,

1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 -1.92 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 500.2219, encontrada 500.2207.

Ejemplo-38:

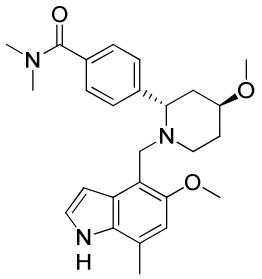
4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida

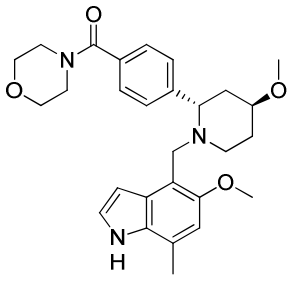


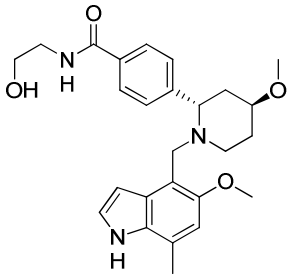
A una solución del ácido 4-(4-metoxi-1-(2*S*,4*S*-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**21b**, (30 miligramos, 0.073 milimoles) y metil-amina en tetrahidrofurano (THF) (100 microlitros, 0.2 milimoles), en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se le agregó una solución de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles), y HOAt (10 miligramos, 0.073 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con H_2O. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, J =

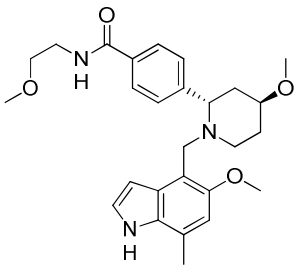
8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.68 -1.79 (m, 2H), 1.44 -1.55 (m, 1H) HRMS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2430.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
39-1	4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida	
		**Ejemplo-21b** y dimetil-amina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.39 (br. d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd,

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		J = 2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 6H), 2.48 -2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 -2.38 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 1.46 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 436.2600, encontrada 436.2589.
39-2	(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona	
		**Ejemplo-21b** y morfolina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.07 (br. s., 1H), 7.61 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 - 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.70 Hz, 1H), 2.48 -2.57

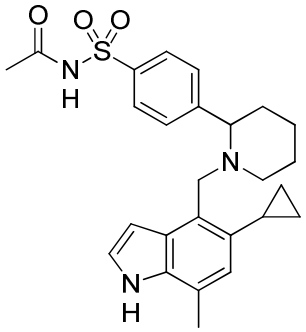
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		(m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.39 (m, 1H), 1.86 -1.91 (m, 1H), 1.69 -1.80 (m, 2H), 1.45 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{28}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 478.2706, encontrada 478.2696.
39-3	*N*-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		**Ejemplo-21b** y 2-etanolamina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.64 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.20 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.66 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m,

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		1H), 1.87 -1.90 (m, 1H), 1.66 -1.80 (m, 2H), 1.44 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 452.2549, encontrada 452.2532.
39-4	4-((2*S*,4*S)*-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida	
		**Ejemplo-21b y 2**-metoxi-etil-amina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.86 -1.89 (m, 1H), 1.67 -1.80 (m, 2H),

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN; HRMS
		1.45 -1.55 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{27}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 466.2706, encontrada 466.2696.

Ejemplo-40:

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida

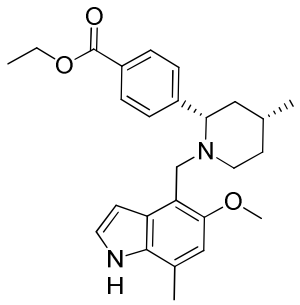


El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((2-(4-(*N*-acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-26**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**22**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69

(dd, J = 2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 -2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 -2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 -1.74 (m, 2H), 1.74 -1.67 (m, 1H), 1.57 -1.52 (m, 1H), 1.51 -1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H). HRMS calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 466.2159, encontrada 466.2140.

<u>Ejemplo-41</u>:

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo

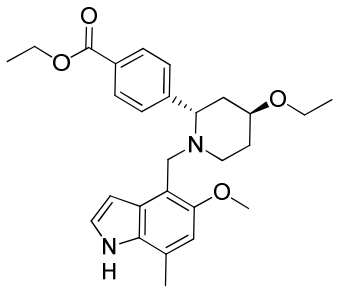


A una solución de EtOH (200 mililitros), se le agregó AcCl (2.0 mililitros), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución se le agregó (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**20a,** (300 miligramos, 0.764 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 12 horas bajo condiciones de reflujo. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se hizo básica mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado, y entonces se concentró para remover el EtOH. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se

lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptanos/EtOAc = 100:0 a 40:60), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, J = 8.46 Hz, 2 H) 7.65 (d, J = 7.71 Hz, 2 H) 7.19 (d, J = 3.03 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (d, J = 3.16 Hz, 1 H) 4.38 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 3.21 (d, J = 12.00 Hz, 1 H) 3.02 (d, J = 12.38 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 1.70 (d, J = 12.63 Hz, 1 H) 1.49 -1.63 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 7.14 Hz, 3 H) 1.26 -1.36 (m, 1 H) 0.90 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). HRMS calculada para $C_{26}H_{33}N_2O_3$ (M+H) 421.2491, encontrada 421.2475.

<u>Ejemplo-42</u>:

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo **41,** empezando a partir del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico, Ejemplo-**26c.** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.19 (d, J =

3.12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.70 a 2.81 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H), 1.40 (t, J = 7.12 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.01 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{27}H_{35}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 451.2597, encontrada 451.2603.

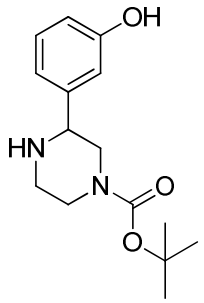
Ejemplo Biológico 1: Ensayo ELISA del factor de complemento humano B

El complejo CVF-Bb preparado a partir del factor de veneno de cobra purificado (1 µM), el factor de complemento humano recombinante B (expresado en células de *drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales), y el factor de complemento humano D (expresado en *E. Coli*, replegado y purificado empleando los métodos convencionales). El complejo CVF-Bb, en una concentración de 3 nM, se incubó con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en suero regulado con fosfato (PBS), pH de 7.4, que contenía $MgCl_2$ 10 mM y CHAPS al 0.05 por ciento (peso/volumen). Se agregó el sustrato de complemento humano C3 purificado a partir de plasma, en una concentración final de 1 µM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de un cóctel de inhibidores de pan-proteasa concentrados. El producto de la reacción, C3a, se cuantificó por medio de un ensayo inmunosorbente enlazado con enzimas. Los valores IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la

actividad del CVF-Bb como una función de la concentración del compuesto de prueba.

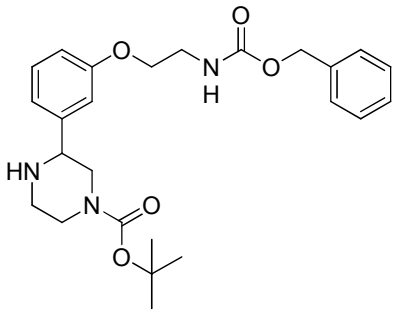
Ejemplo Biológico 2: Ensayo TR-FRET del factor de complemento humano B

Ejemplo Biológico 2.1. (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



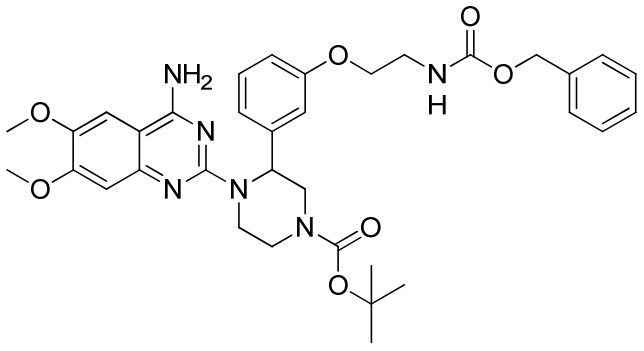
La resolución de los enantiómeros del (±)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 889956-76-7) se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK AD con heptano/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 dietil-amina, para dar el (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 9.7 minutos), y el (-) o (+)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 15.7 minutos).

Ejemplo Biológico 2.2. (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



El (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 9.7 minutos) (**Ejemplo Biológico 2.1**) (300 miligramos, 1.078 milimoles), y 2-hidroxi-etil-carbamato de bencilo (210 miligramos, 1.078 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). Se agregó tributil-fosfina (0.404 mililitros, 1.617 milimoles), y después de enfriarse a 0°C, se agregó por goteo DEAD al 40 por ciento en tolueno (0.640 mililitros, 1.617 milimoles). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y luego durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 455.2 (M+H).

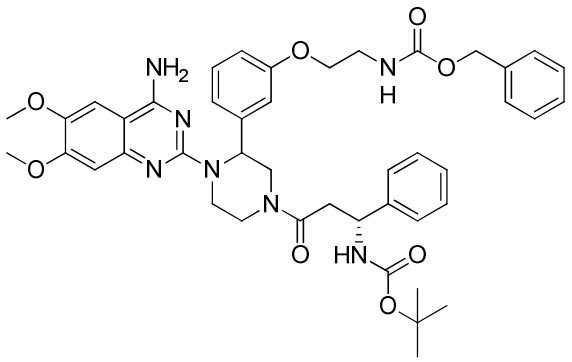
Ejemplo Biológico 2.3. (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



Una solución de la 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina

(CAS: 23680-84-4) (105 miligramos, 0.439 milimoles), y el (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 miligramos, 0.220 milimoles) en alcohol isoamílico (5 mililitros), se agitó durante 16 horas a 135°C. Después de la evaporación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 659.2 (M+H).

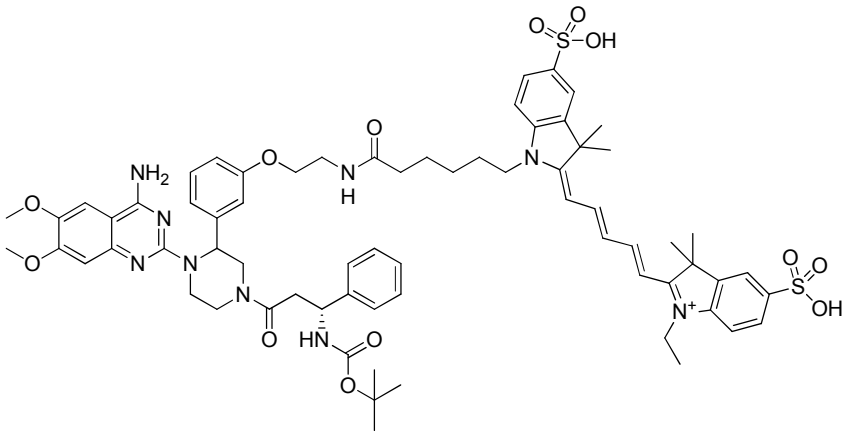
Ejemplo Biológico 2.4. (+) o (-)- ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo



El (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato terbutilo (60 miligramos, 0.078 milimoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), y se agregaron ácido (*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoico

(21.0 miligramos, 0.079 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.041 mililitros, 0.238 milimoles), y HATU (60.2 miligramos, 0.158 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Waters SunFire^{MR} Prep C18 OBD, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 806.2 (M+H).

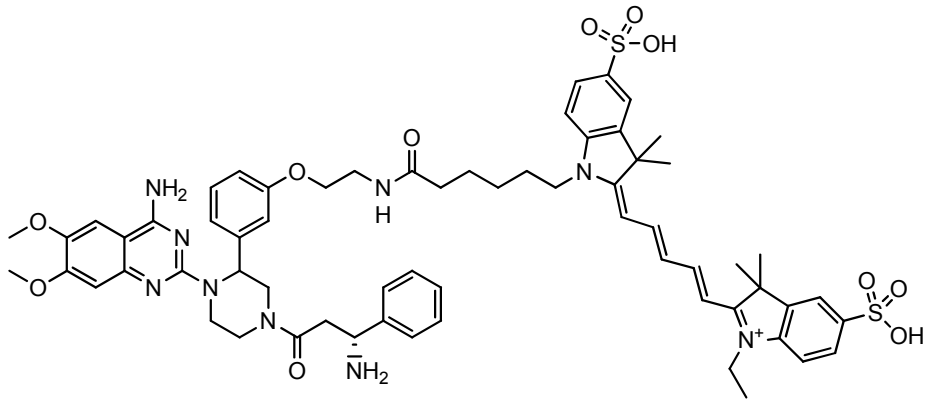
Ejemplo Biológico 2.5. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io



El (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo (17 miligramos, 0.021 milimoles) se disolvió en EtOH (5 mililitros), y se le agregó Pd/C (2.24 miligramos, 2.109 micromoles). La reacción se agitó bajo H_2 durante

16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), y se le agregaron 5-sulfonato de 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-oxi)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3*H*-indol-1-io (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13.32 miligramos, 0.020 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.018 mililitros, 0.101 milimoles), y HATU (15.40 miligramos, 0.040 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 656.1 (M/2).

Ejemplo Biológico 2.6. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io



El (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (4 miligramos, 3.05 micromoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (3 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC de preparación (Waters Sunfire^{MR} C18 OBD, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_3CN, y se agregó una solución acuosa de HCl 1M (3 mililitros, 3.00 milimoles). La mezcla entonces se evaporó para dar el compuesto del título como una sal de HCl. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (M/2); Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1.8 micras 2.1 x 50 milímetros a 50°C, eluyente A: agua +

HCOOH al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH_3CN + HCOOH al 0.04 por ciento, Gradiente: del 5 al 98 por ciento de B en 1.4 minutos, flujo: 1.0 mililitro/minuto; Tiempo de retención: 0.64 minutos.

Ejemplo Biológico 2.7. El factor recombinante humano B (expresado en células de *drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales) marcado con biotina (10 nM), estreptavidina marcada con europio (5 nM), y el (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**) (75 nM)), se incubaron con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones hasta 2 horas a temperatura ambiente en Tris/HCl 20 mM, pH de 7.4, Tween20 al 0.005 por ciento (volumen/volumen).

Se registró la disminución en la intensidad de fluorescencia dependiente del tiempo relacionada con la competición entre los ligandos del factor B marcado y no marcado, tanto a 620 nanómetros como a 665 nanómetros, 70 microsegundos después de la excitación a 337 nanómetros, utilizando un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición del desplazamiento del factor de complemento B-(+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-

amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**), como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención son activos sobre la inhibición del factor B. Los datos en la Tabla 1 se recolectaron utilizando el ensayo del Ejemplo Biológico 2.

Tabla 1

Ejemplo Número	**IC_{50} (µM)**	**Ejemplo Número**	**IC_{50} (µM)**
Ejemplo-1	>100	Ejemplo-17-24	0.035
Ejemplo-2b (+)	>100	Ejemplo-17-25	0.045
Ejemplo-2b (-)	7.9	Ejemplo-17-26	4.6
Ejemplo-3	6	Ejemplo-17-27	>100
Ejemplo-4b (+)	67	Ejemplo-17-28	0.16
Ejemplo-4b (-)	0.72	Ejemplo-18	2.8
Ejemplo-5-1	7.2	Ejemplo-19	>100
Ejemplo-5-2	7.9	Ejemplo-20a	0.009

Ejemplo Número	IC_{50} (μM)	Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-5-3	2.6	Ejemplo-20b	0.29
Ejemplo-5-4	0.18	Ejemplo-21a	0.019
Ejemplo-5-5	3.5	Ejemplo-21b	0.65
Ejemplo-5-6	0.66	Ejemplo-22-1a	0.019
Ejemplo-5-7	8.3	Ejemplo-22-1b	1.8
Ejemplo-5-8	24	Ejemplo-22-2a	2.2
Ejemplo-5-9	7.1	Ejemplo-22-2b	0.013
Ejemplo-5-10	1.5	Ejemplo-23a	>100
Ejemplo-5-11	1.3	Ejemplo-23b	1.8
Ejemplo-5-12	0.037	Ejemplo-24	8.7
Ejemplo-6	14	Ejemplo-25a	15
Ejemplo-7	9. 4	Ejemplo-25b	0.047
Ejemplo-8	0.71	Ejemplo-26a	0.01
Ejemplo-9-1	2	Ejemplo-26b	1.1
Ejemplo-9-2	0.64	Ejemplo-27-1a	3.7
Ejemplo-10	11	Ejemplo-27-1b	0.022

Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-11	0.23
Ejemplo-12	2.3
Ejemplo-13	0.14
Ejemplo-14a	1.7
Ejemplo-15	8.7
Ejemplo-16	0.03
Ejemplo-17-1	0.019
Ejemplo-17-2	0.12
Ejemplo-17-3	0.038
Ejemplo-17-4	0.087
Ejemplo-17-5	0.03
Ejemplo-17-6	6.6
Ejemplo-17-7	4.5
Ejemplo-17-8	0.07
Ejemplo-17-9	5
Ejemplo-17-10	0.1

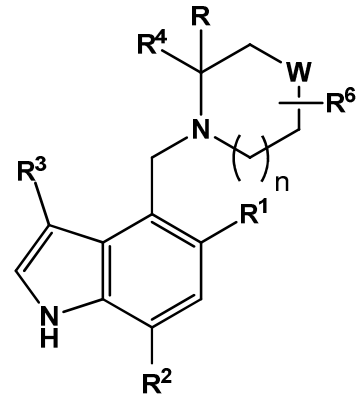
Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-27-2a	0.015
Ejemplo-27-2b	16
Ejemplo-27-3a	0.014
Ejemplo-27-3b	0.74
Ejemplo-27-4a	0.009
Ejemplo-27-4b	1.7
Ejemplo-28	1.5
Ejemplo-29	33
Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-31	6.8
Ejemplo-32-1	36

Ejemplo Número	IC_{50} (µM)
Ejemplo-17-11	0.015
Ejemplo-17-12	0.45
Ejemplo-17-13	0.063
Ejemplo-17-14	1.8
Ejemplo-17-15	0.023
Ejemplo-17-16	1.9
Ejemplo-17-17	2.1
Ejemplo-17-18	0.027
Ejemplo-17-19	29
Ejemplo-17-20	2.8
Ejemplo-17-21	0.84
Ejemplo-17-22	0.1
Ejemplo-17-23	1.7
Ejemplo-17-29	0.011
Ejemplo-17-30	0.013

Ejemplo Número	IC_{50} (µM)
Ejemplo-32-2	36
Ejemplo-32-3	0.34
Ejemplo-33	1.2
Ejemplo-34	2.9
Ejemplo-35	2.7
Ejemplo-36	0.02
Ejemplo-37	0.022
Ejemplo-38	0.13
Ejemplo-39-1	1.7
Ejemplo-39-2	1.8
Ejemplo-39-3	0.28
Ejemplo-39-4	0.3
Ejemplo-40	0.055
Ejemplo-41	0.165
Ejemplo-42	0.24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^1 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_p$alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono u $-OCH_2C(O)R^7$,

p es 0, 1 o 2;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2C(O)R^7$, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y el halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

R^4 es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R^5 y está además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

R^5 es $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9, $-C(O)NHSO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2N(H)_m$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_{2-m}$, $-SO_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o $C(R^6)_2$;

R^6 se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$C(R^6)_2$, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R^7 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^8 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

R^8 es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^9 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido

por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, en donde n es 1.

3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un tautómero del mismo, en donde W es CHR^6 o $C(CH_3)R^6$.

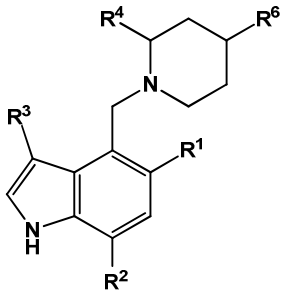
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^2 es metilo.

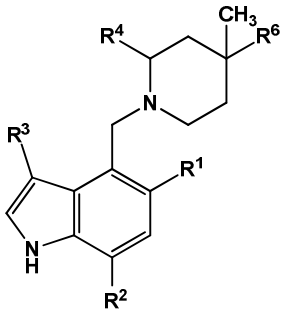
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIa) o (IIb):

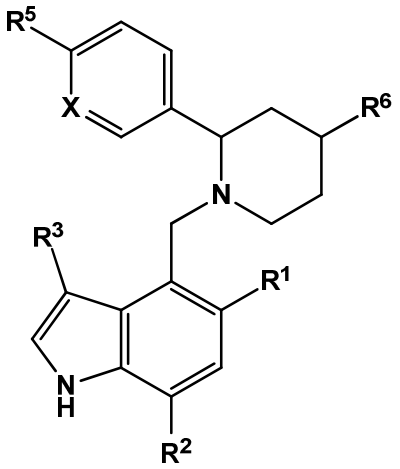


(IIa) o

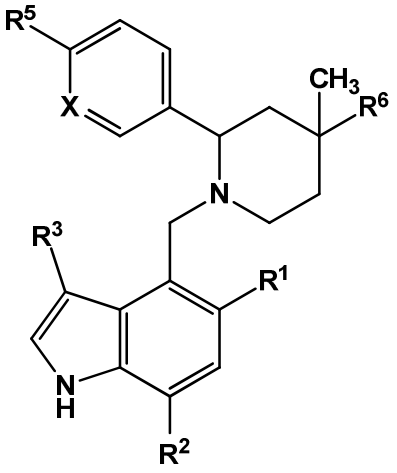


(IIb).

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa) o



(IIIb)

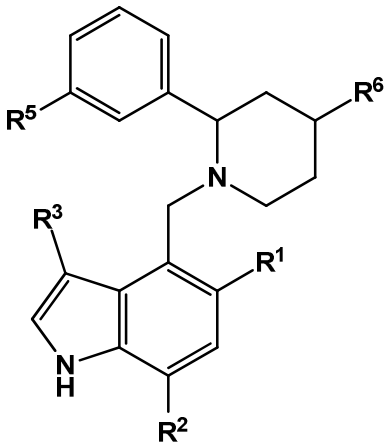
en donde X es N o CH.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

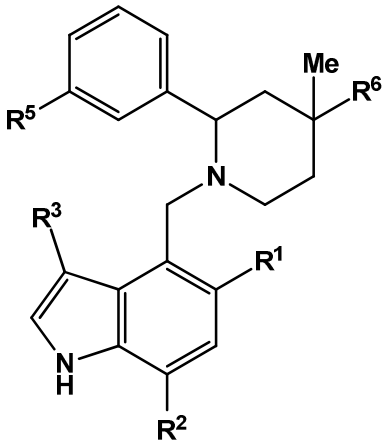
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5 y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IVa) o (IVb):



(IVa) o



(IVb).

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^5 es CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 o tetrazolilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-

piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-

metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-((4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

N-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

(-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2);

(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-1);

(-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2);

(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero solo);

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4R)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-

metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo);

(±)-4-(ácido rel-(2S,4R)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico);

(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(±)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-

2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1);

(+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-

metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-

metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

16. Una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un segundo agente terapéuticamente activo.

18. Un método para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

19. Un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del

complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica

después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.

21. Un método para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizarse como un medicamento.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la

senda alternativa del complemento.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 a 15, para utilizarse en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis,

trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
55628-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/046515	14 July 2014 (14-07-2014)	15 July 2013 (15-07-2013)
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

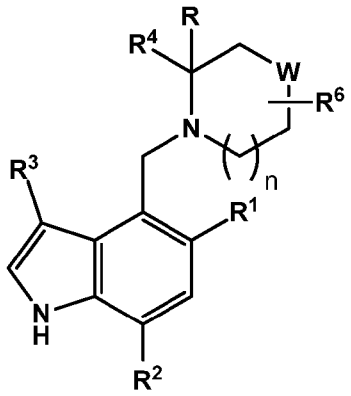
4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   PIPERIDINYL INDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS COMPLEMENT FACTOR B INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

The present invention provides a compound of formula I:



(I)

a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses as inhibitors of the complement alternative pathway, in particular of Factor B. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/046515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D401/06 C07D403/06 C07D417/14
A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/5377 A61P27/00 A61P37/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/093101 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ALTMANN EVA [CH]; HOMMEL ULRICH [CH]; LORTHIOIS EDWI) 12 July 2012 (2012-07-12) the whole document	1-25
A,P	WO 2013/164802 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ADAMS CHRISTOPHER MICHAEL [US]; BABU CHARLES [US]; D) 7 November 2013 (2013-11-07) the whole document	1-25
A,P	WO 2013/192345 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DECHANTSREITER MICHAEL A [US]; GROB JONATHAN E [US];) 27 December 2013 (2013-12-27) the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2014	06/10/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Von Daacke, Axel

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/046515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012093101 A1	12-07-2012	AR 084768 A1	26-06-2013
		AU 2012204920 A1	18-07-2013
		CA 2823665 A1	12-07-2012
		CN 103402996 A	20-11-2013
		CO 6791608 A2	14-11-2013
		CR 20130333 A	04-09-2013
		EA 201391000 A1	30-12-2013
		EP 2661433 A1	13-11-2013
		GT 201300174 A	06-06-2014
		JP 2014506877 A	20-03-2014
		KR 20140027090 A	06-03-2014
		MA 34837 B1	02-01-2014
		PE 04712014 A1	13-04-2014
		SG 191844 A1	30-08-2013
		TW 201242959 A	01-11-2012
		US 2012295884 A1	22-11-2012
		UY 33858 A	31-08-2012
		WO 2012093101 A1	12-07-2012
WO 2013164802 A1	07-11-2013	TW 201348199 A	01-12-2013
		UY 34781 A	31-12-2013
		WO 2013164802 A1	07-11-2013
WO 2013192345 A1	27-12-2013	NONE	

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/046515

Christopher ADAMS
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Michael Paul CAPPARELLI
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Nacionalidad: Estadounidense

Takeru EHARA
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Nacionalidad: Japones

Rajeshri Ganesh KARKI
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Nacionalidad: Hindu

Nello MAINOLFI
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Nacionalidad: Estadounidense

Chun ZHANG
100 Technology Square
Cambridge,
Massachusetts 02139
Nacionalidad: Chino

DERIVADOS DE PIPERIDINIL-INDOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COMPLEMENTO B Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a la inhibición de la senda alternativa del complemento y en particular a la inhibición del factor B, en los pacientes que padecen de condiciones y enfermedades asociadas con la activación de la senda alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema de complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres sendas de activación: la senda clásica, la senda de lectina, y la sendas alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas sendas, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La senda clásica es una cascada dependiente del calcio/magnesio, la cual es normalmente activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo mediante el enlace de la proteína C-

reactiva que forma complejo con el ligando, y mediante muchos patógenos, incluyendo bacterias gram-negativas. La senda alternativa es una cascada dependiente del magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).

El factor B puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las sendas de complemento debido a que su concentración en plasma en los seres humanos es típicamente de aproximadamente 200 microgramos/mililitro (o de aproximadamente 2 µM), y se ha demostrado que es una enzima crítica para la activación de la senda de complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis y colaboradores, New Eng. J. Med., 1985; 312: 395-401).

La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con las anormalidades de la membrana de Bruch, el coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual es de aproximadamente 1/3 a 1/2 centímetro de diámetro. La mácula proporciona la visión detallada, en particular en el centro (la fóvea), debido a que los conos tienen una densidad más alta, y debido a la alta proporción de las células ganglionarias a las células foto-receptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionarias, la capa y las células nucleares internas, y

las capas plexiformes, se desplazan todos hacia un lado (en ligar de reposar sobre las células foto-receptoras), permitiendo de esta manera iluminar una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está el coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), el cual está entre la retina neural y el coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevaleciente de degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión a color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente del 10 al 20 por ciento de estos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) progresan hasta la segunda forma de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), conocida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular (también referida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda).

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD)

neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un período de semanas hasta años. Los casos de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se originan a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca intermedia o avanzada. La forma neovascular cuenta por el 85 por ciento de la ceguera legal debido a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

Los nuevos vasos sanguíneos en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se derivan usualmente a partir del coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroidales está mal entendida, pero se piensa que son importantes los factores tales como la inflamación, isquemia, la producción local de los factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la neovascularización coroidal (CNV) es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174; 491-497).

La evidencia genética humana implica el involucramiento del sistema de complemento, en particular de la senda alternativa, en la

patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO y colaboradores, Complement factor H polimorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 421-4; Hageman GS y colaboradores, A common haplotye in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EUA, 17 de Mayo de 2005; 102(20): 7227-32; Haines JL y colaboradores, Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 419-21; Klein RJ y colaboradores, Complement factor H polimorphism in age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 385-9; Lau LI y colaboradores, Association of the Y402H polimorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophtalmol Vis Sci. Agosto de 2006; 47(8): 3242-6; Simonelli F y colaboradores, Polimorphism p.402Y> H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophtalmol. Septiembre de 2006; 90(9): 1142-5; y Zareparsi S y colaboradores, Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Julio de 2005; 77(1): 149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento

C2 (Gold B y colaboradores, Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. Abril de 2006; 38(4): 458-62, y Jakobsdottir J y colaboradores, C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 21 de Mayo de 2008; 3(5): e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD y colaboradores, Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophtalmology. Marzo de 2009; 116(3): 474-480.e2; Maller JB y colaboradores, Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. Octubre de 2007; 39(10): 1200-1, y Park KH y colaboradores, Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophftalmol Vis Sci. Julio de 2009; 50(7): 3386-93. Publicación Electrónica 21 de Febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la senda alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 por ciento de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, y muchos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Lucentis. Por consiguiente, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la

prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, y en particular para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la activación de la senda de complemento alternativa. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la actividad del factor B y/o la activación de la senda de complemento mediada por el factor B. Los moduladores del factor B son de preferencia inhibidores del factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor de complemento B, tal como el factor B de primate y en particular el factor B humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema de complemento causada por la activación de C3 sin importar el mecanismo de activación inicial (incluyendo, por ejemplo, la activación de las sendas clásica, de lectina, o de las sendas alternativas).

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

Dentro de ciertos aspectos, los moduladores del factor B proporcionados en la presente son los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

La invención proporciona además métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, cuyo método comprende los pasos de identificar un paciente que necesite de la terapia de modulación del complemento y administrar un compuesto de la fórmula (I) o de una subfórmula de la misma. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen las enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad temprana o neovascular, y atrofia geográfica), las enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), las enfermedades respiratorias, y las enfermedades cardiovasculares.

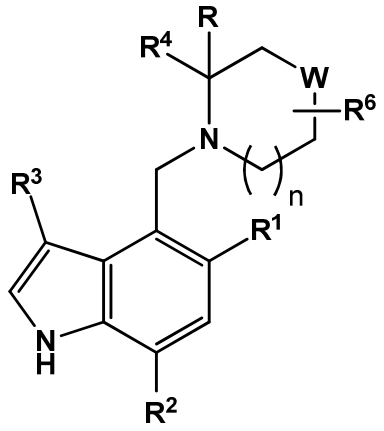
Otros aspectos de la invención se discuten en seguida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se observa anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del factor B y/o la

transducción de señales del sistema de complemento mediada por el factor B. Estos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (de preferencia inhibir) la actividad del factor B en una variedad de contextos.

En una primera modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos, los cuales modulan la senda alternativa del sistema de complemento. Los compuestos de la fórmula I están representados por la estructura:



(I)

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^1 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_p$alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono u $-OCH_2C(O)R^7$,

p es 0, 1 o 2;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2C(O)R^7$, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

R^4 es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R^5 y además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

R^5 es $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9, $-C(O)NHSO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2N(H)_m$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_{2-m}$, $-SO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o $C(R^6)_2$;

R^6 se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$C(R^6)_2$, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R^7 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^8 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

R^8 es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que

está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^9 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una segunda modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera modalidad, en donde n es 0 o 1. En ciertos compuestos de la segunda modalidad, n es 1.

En una tercera modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera o de la segunda modalidad, en donde W es CHR^6 o $C(CH_3)R^6$.

En una cuarta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

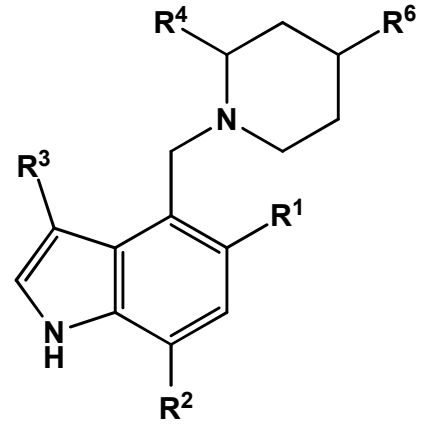
En una quinta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la quinta modalidad, R^2 es metilo.

En una sexta modalidad, la invención proporciona los

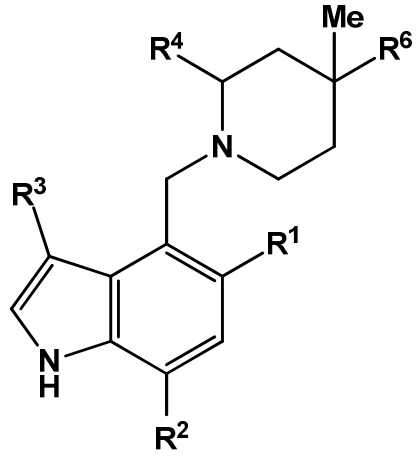
compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la sexta modalidad, R^3 es hidrógeno, o R^3 es cloro o bromo, o R^3 es metilo. En algunos otros compuestos de la sexta modalidad, R^3 es hidrógeno.

En una séptima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R^3 es hidrógeno.

En una octava modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIa) o (IIb):

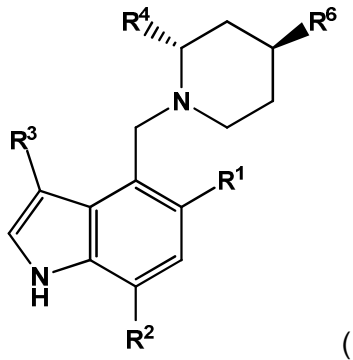


(IIa) o

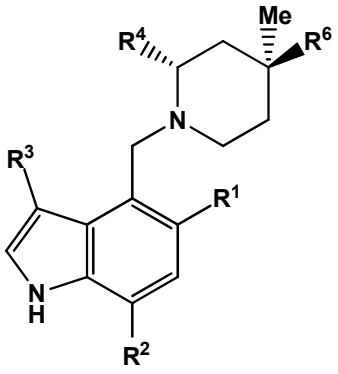


(IIb).

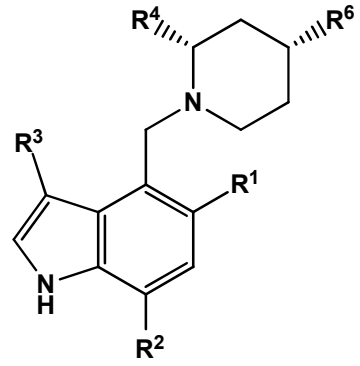
Ciertos compuestos preferidos de la octava modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIc) (IId) o (IIe):



(IIc) o

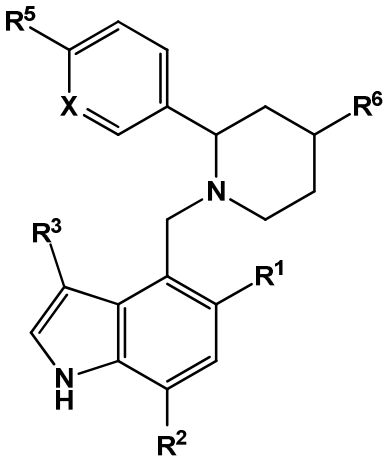


(IId) o

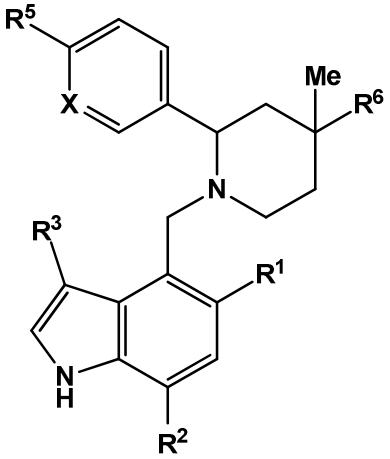


(IIe)

En una novena modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIIa) o (IIIb):



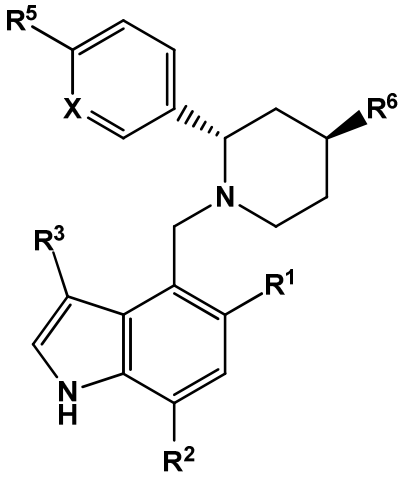
(IIIa) o



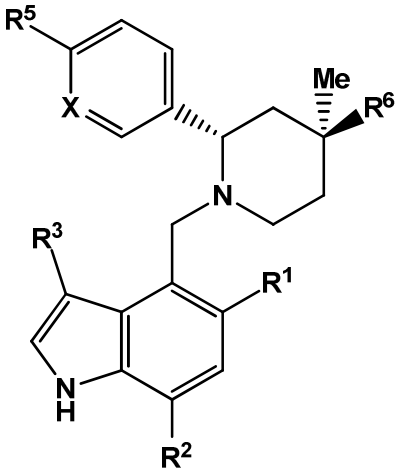
(IIIb)

en donde X es N o CH.

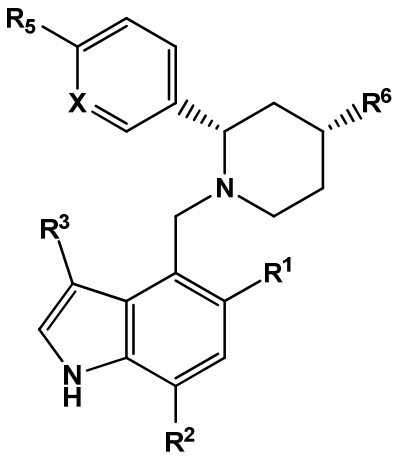
Ciertos compuestos preferidos de la novena modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIIc), (IIId) o (IIIe):



(IIIc) o



(IIId) o



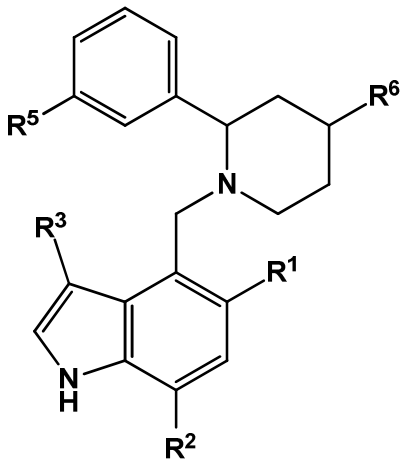
(IIIe).

En una décima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

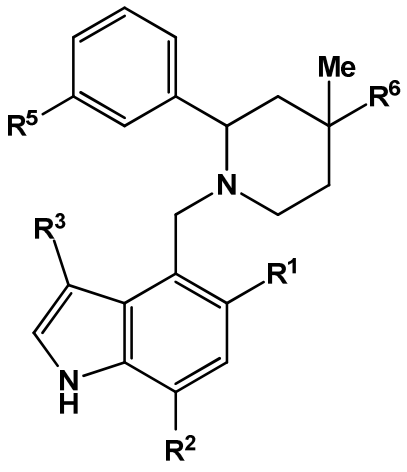
En una undécima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5 y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

En una duodécima modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

En una décimo-tercera modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IVa) o (IVb):

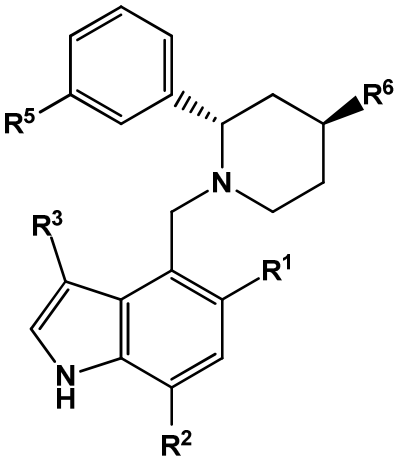


(IVa) o

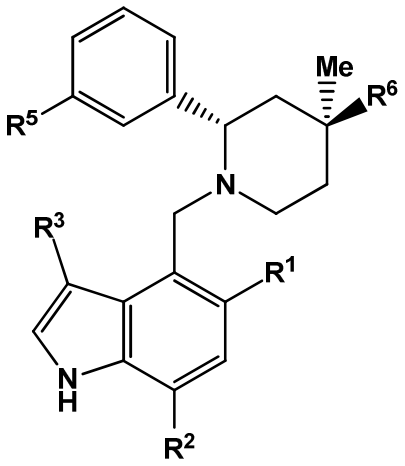


(IVb).

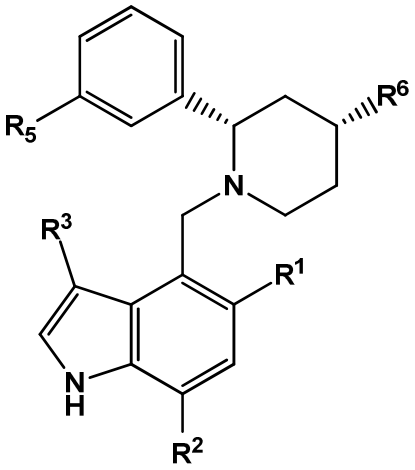
Ciertos compuestos preferidos de la décimo-tercera modalidad incluyen los compuestos representados por la fórmula (IVc), (IVd) o (IVe):



(IVc) o



(IVd) o



(IVe).

En una décimo-cuarta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde R^5 es CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 o tetrazolilo.

En una décimo-quinta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-

il)-benzonitrilo;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-((4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

N-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

En una décimo-sexta modalidad, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2);

(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-1);

(-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2);

(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-

benzamida;

(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero solo);

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4R)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

(-)-ácido 4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo);

(±)-4-(ácido rel-(2S,4R)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico);

(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(±)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 4-((2S)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1);

(+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-

benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan combinaciones, en

particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En todavía otras modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, para utilizarse en la preparación de un medicamento, y más particularmente para utilizarse en la elaboración

de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la senda alternativa del complemento. En algunos otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

En una modalidad, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o de las subfórmulas de la misma, o de cualquiera de los compuestos específicamente dados a conocer de la invención, y uno o más agentes terapéuticamente activos (de preferencia seleccionados a partir de aquéllos enlistados más adelante).

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural, y *viceversa*.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a

4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente en la presente, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo.

Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, ó 10, u 8, ó 6, ó 4, ó 3, ó 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono.

Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoílo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido,

fenilo, y heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término “heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acil-amino, carbamoílo, alquil-NH-, $(alquil)_2N$-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo, sulfamido, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-

metil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, o un biciclo de 8 a 10 miembros), o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 4-, ó 5-imidazolilo, 3-, 4-, ó 5-pirazolilo, 2-, 4-, ó 5-tiazolilo, 3-, 4-, ó 5-isotiazolilo, 2-, 4-, ó 5-oxazolilo, 3-, 4-, ó 5-isoxazolilo, 3- ó 5-1,2,4-triazolilo, 4- ó 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, ó 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, ó 5-pirimidinilo.

El término “heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, ó 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-

cinolinilo, 2-, 4-, 6-, ó 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ó 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, ó 4-tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, ó 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, ó 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, ó 54H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, ó 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ó 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, ó 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolo-[1,2-b][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término “opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que está insustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoílo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoílo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede

unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El uso de “rel” indica que se conoce la orientación diaestereomérica pero no la estereoquímica absoluta. Por ejemplo, el apelativo “*rel-2S,4S*”, como se utiliza en la presente, indica que la estereoquímica relativa en las posiciones 2 y 4 es cualquiera de 2S,4S o en la alternativa 2R,4R. No se ha determinado la estereoquímica absoluta, pero la rotación óptica y/o las condiciones de cromatografía quiral indicarán cuál isómero está presente. "Diaestereoisómeros” son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D o el tiempo de retención en la separación mediante cromatografía quiral. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más

centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o con el signo (+) o (-). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en la presente, los términos “sal" o "sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las “sales farmacéuticas aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfo-salicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que

se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfo-salicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato,

aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato,

mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en

una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-picolínico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-

sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato,

trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el 4-(rel-

(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/ sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/ yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato,

glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato,

sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H ó ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los

ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y las sales de los mismos, se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación

de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

En ciertas modalidades, la deuteración selectiva de los compuestos de la fórmula (I) incluye la deuteración de R^1, R^3, R^5 y/o R^6, por ejemplo, cuando cualquiera de R^1, R^3, R^5 y/o R^6 son metilo, metoxilo, o etoxilo, el residuo de alquilo está de preferencia deuterado, por ejemplo, CD_3, OCD_3 u OC_2D_5, o cuando R^3 es alcanoílo, por ejemplo, $C(O)CD_3$.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con los solventes (incluyendo

agua). Por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son innocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número

WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una

cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, la regeneración del tejido y la reproducción) (i) mediado por el factor B, o (ii) asociado con la actividad del factor B, o (iii) caracterizado por una actividad (normal o anormal) de la senda alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor B; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema de complemento, y en particular reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la senda alternativa del complemento. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad del factor B y/o la senda alternativa del complemento; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión del factor B y/o la senda alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" es como se ilustra en la modalidad anterior para el factor B y/o para la senda alternativa del complemento.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a

un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, "inhibición", o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la

enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un”, "uno”, "el”, y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como”) proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por

ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante

la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC), utilizando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en

"Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sales, de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con

amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, mediante re-cristalización, y/o mediante separación cromatográfica, por ejemplo,

sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y posteriormente en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en las condiciones de reacción que sean conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura

reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 250°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 250°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos Adicionales del Proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como

dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y

catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

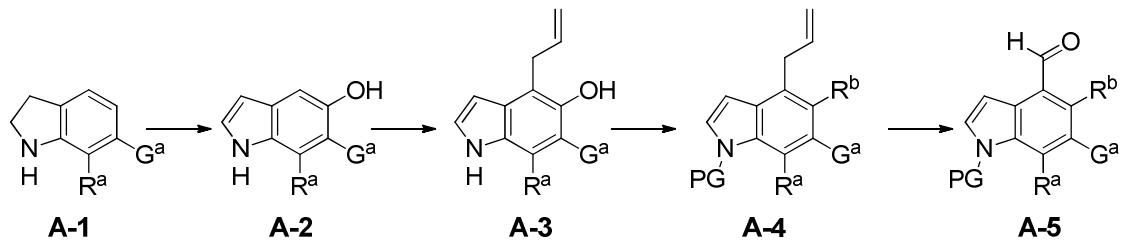
ASPECTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

Los compuestos, tales como A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc o Ts), R^a es halógeno o alquilo, y R^b es alcoxilo, y G^a es hidrógeno o flúor, se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 1.

Esquema 1



A-1 **A-2** **A-3** **A-4** **A-5**

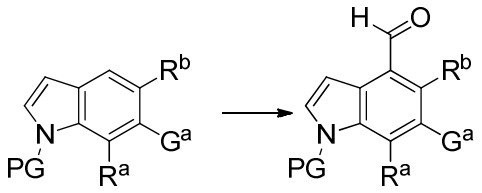
La transformación de la indolina A-1 hasta el 5-hidroxi-indol

correspondiente A-2 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con nitrosodisulfonato de potasio, de preferencia en una mezcla de solventes de acetona/regulador acuoso a un pH = 7 ya sea a 0°C o bien a temperatura ambiente. El grupo hidroxilo del A-2 se puede alquilar entonces utilizando una reacción de tipo Mitsunobu con alcohol alílico en un solvente adecuado, tal como tolueno. El producto se puede convertir entonces hasta los derivados de C-alilo, tales como el A-3, mediante una reconfiguración sigmatrópica térmicamente promovida a temperaturas de entre 200°C y 250°C sin el uso de un solvente. El compuesto A-3 se puede hacer reaccionar entonces con alcoholes (por ejemplo, MeOH, BnOH), utilizando condiciones de tipo Mitsunobu, permitiendo la diferenciación en R^b. La protección subsiguiente del nitrógeno del indol empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, con Boc_2O, en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP, puede proporcionar compuestos tales como el A-4. La isomerización del doble enlace del A-4 se puede llevar a cabo por medio del tratamiento con $Pd(OAc)_2$ en alcohol hexafluoro-isopropílico (HFIPA). La disociación de la olefina se puede efectuar entonces mediante la reacción con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio para proporcionar el A-5.

De una manera alternativa, los compuestos, tales como el A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc), R^a es alquilo, R^b es alcoxilo, y G^a es hidrógeno, también se pueden preparar mediante la formilación del indol A-5a utilizando reactivos

de tipo Vilsmeier, tales como cloruro de *N*-(cloro-metilen)-*N*-metil-benzenaminio en acetonitrilo, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, como se muestra en el esquema 1b.

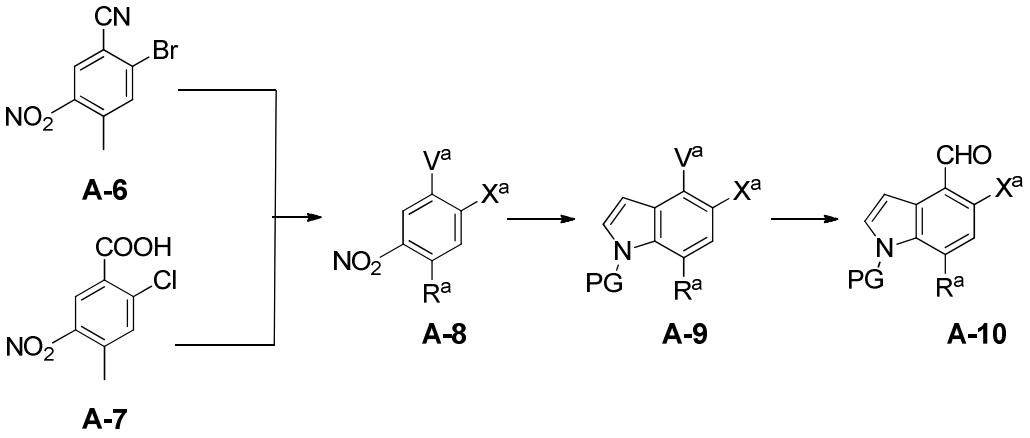
Esquema 1b



A-5a **A-5**

Los compuestos, tales como el A-10, en donde X^a es Cl, Br, o SMe, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:

Esquema 2

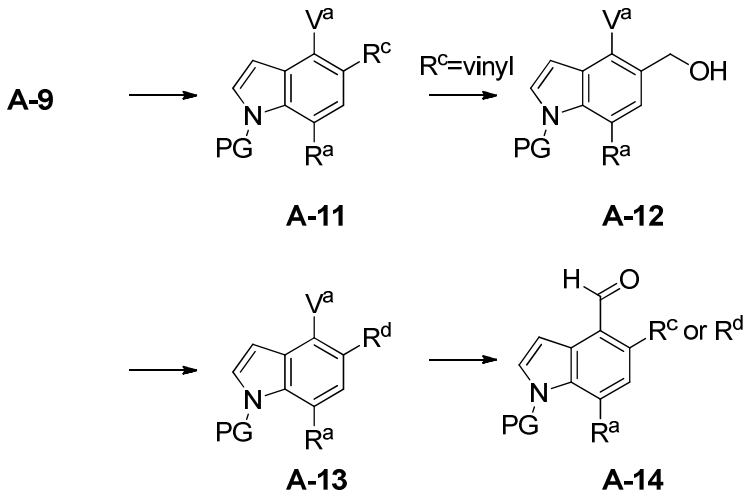


La sustitución aromática nucleofílica de A-6 (CAS: 1202858-65-

8) se puede lograr mediante tiometóxido de sodio en N,N-dimetil-formamida (DMF) a 60°C, para proporcionar el 8 (X^a = SMe). De una manera alternativa, el A-7 (CAS: 101580-96-5) se puede transformar en el A-8 (X^a = Cl, V^a = CH_2OTHP), mediante una reducción empleando 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-il-carbonocloridato y $NaBH_4$, seguida por la protección del hidroxilo resultante con 3,4-dihidro-2H-pirano en la presencia de TsOH. La transformación del A-8 (V^a es cualquiera de CN o CH_2-OTHP) hasta el indol A-9 se puede lograr mediante la reacción de Bartoli utilizando bromuro de vinil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) a temperaturas en el intervalo de -78°C hasta la temperatura ambiente, seguida por la protección del indol. La protección se puede efectuar empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, la protección se puede llevar a cabo con Boc_2O en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP. Se puede tener acceso al aldehído A-10 cuando V^a = CN, mediante la reducción con DIBAL, seguida por hidrólisis ácida, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, cuando V^a = CH_2OTHP, se puede tener acceso al A-10 mediante la desprotección del grupo protector THP por medio de la hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando TsOH en EtOH, seguida por oxidación, de preferencia utilizando MnO_2 o complejo de SO_2-piridina.

Los compuestos, tales como el A-14, en donde R^c es alquilo y R^d es CH_2O-alquilo o CH_2-ftaloílo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:

Esquema 3

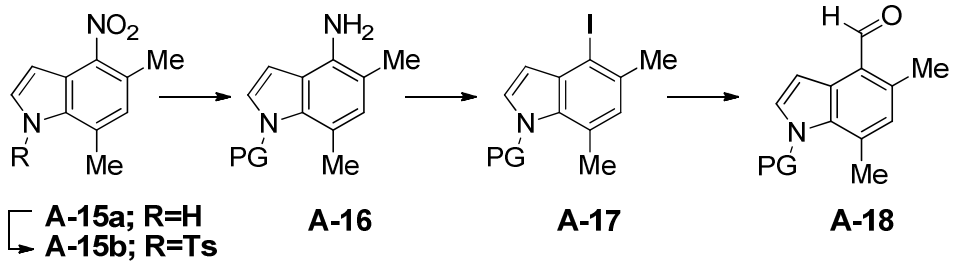


El indol A-9 (X^a = Cl o Br, V^a = CN o CH_2OTHP) se puede transformar hasta el A-11, en donde R^c = alquilo o vinilo, utilizando un acoplamiento de Suzuki con un boronato apropiado (tal como los trifluoro-boratos de alquilo o el complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano-piridina). De una manera alternativa, se puede utilizar un acoplamiento de tipo Negishi empleando un haluro de alquil-zinc en lugar de la reacción de Suzuki. El A-11 (R^c = vinilo) se puede transformar adicionalmente en el A-12 mediante una dihidroxilación de preferencia empleando la ADmix-α, seguida por la disociación oxidativa utilizando $NaIO_4$ y la reducción del aldehído resultante con $NaBH_4$. La alquilación del grupo hidroxilo del A-12 se puede lograr mediante una desprotonación con una base apropiada, de preferencia NaH, y la reacción con un electrófilo apropiado, tal como MeI o SEM-Cl, para proporcionar el A-13. De una manera

alternativa, el A-12 se puede someter a una reacción de Mitsunobu con ftalimida. Finalmente, los indoles de tipo A-13 se pueden convertir hasta el A-14 de acuerdo con el esquema 2 (es decir, A-9 → A-10).

El aldehído, tal como el A-18, se puede preparar como se describe en el esquema 4:

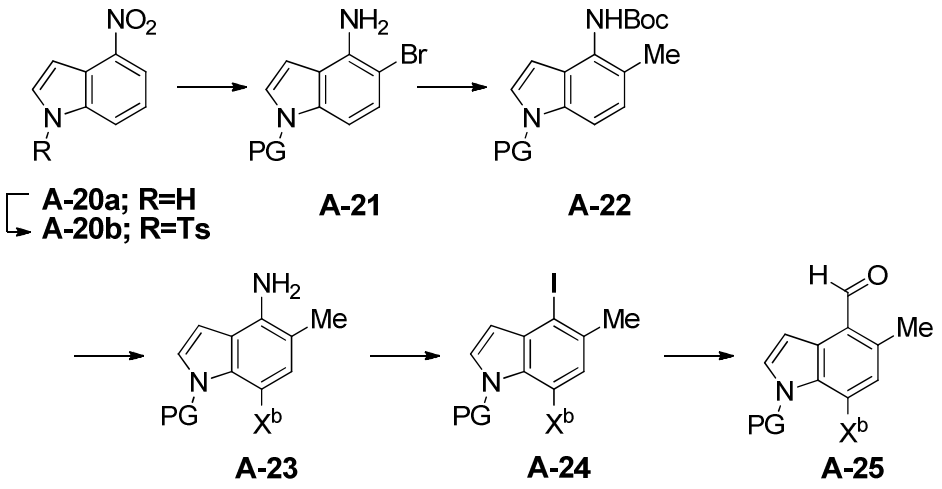
Esquema 4



El indol A-15a (CAS: 1190314-35-2) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-15b. La reducción de la funcionalidad de nitro, de preferencia empleando un metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, puede proporcionar la anilina A-16, la cual se puede convertir hasta el yoduro A-17 después del tratamiento con $NaNO_2$, seguido por I_2. El tratamiento del A-17 con butil-litio en la presencia de N,N-dimetil-formamida (DMF) puede proporcionar el aldehído A-18.

Los compuestos tales como el A-25, en donde X^b = Cl o Br, se pueden preparar mediante la secuencia descrita en el esquema 5:

Esquema 5

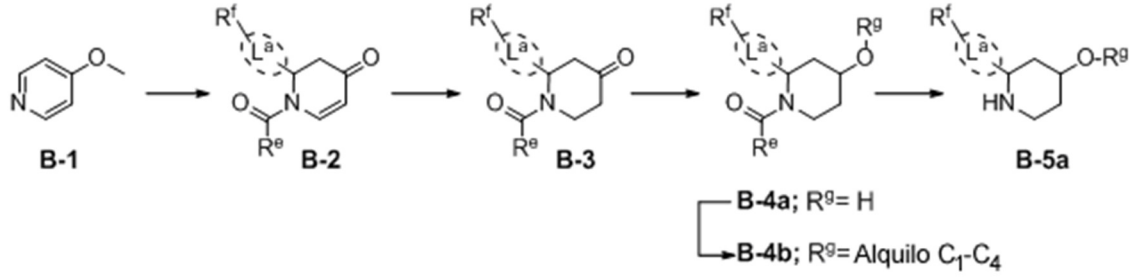


El indol A-20a (CAS: 4769-97-5) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-20b. La reducción de la funcionalidad de nitro del A-20b, de preferencia empleando metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, seguida por bromación, de preferencia con NBS, puede proporcionar el A-21. La protección con Boc de la anilina A-21, seguida por el acoplamiento de Suzuki utilizando metil-trifluoro-borato de potasio, puede proporcionar el A-22. La desprotección mediada por ácido del grupo Boc del A-22, seguida por halogenación utilizando NBS o NCS, puede proporcionar los haluros de tipo A-23. La transformación de la anilina A-23 hasta el aldehído A-25 se puede llevar a cabo de acuerdo con el esquema 4 (es decir, A-17→ A-18).

Los compuestos, tales como B-5a, en donde R^f es H, F, Cl, Br, SMe, o CN; y R^g = H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y L^a es un

grupo arilo opcionalmente sustituido con -R^f; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 6:

Esquema 6

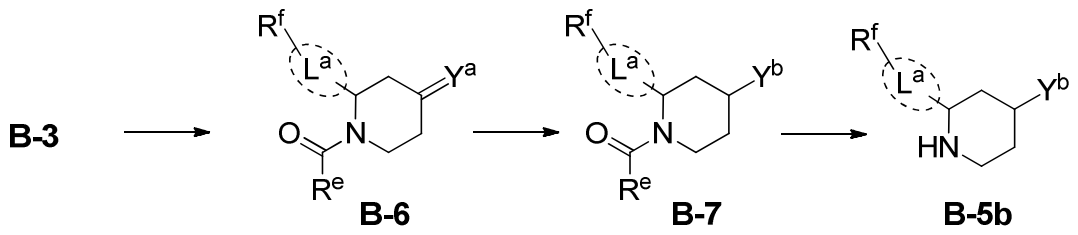


La 4-metoxi-piridina B-1 se puede transformar hasta el compuesto B-2, en donde R^e es un grupo alcoxilo (de preferencia -OPh, -OBn u -O*t*Bu), mediante la N-acilación *in situ* con un cloroformato, tal como cloroformato de bencilo o fenilo, seguida por la adición de un haluro de aril-magnesio, y la subsiguiente hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, el B-2, cuando R^e = O*t*Bu, se puede sintetizar mediante la siguiente secuencia: La reacción del B-1 con cloroformato de fenilo; el tratamiento con un reactivo de arilo de Grignard para instalar el L^a; el tratamiento con KO*t*Bu para convertir el cloroformato de fenilo hasta el grupo protector de Boc; y entonces la hidrólisis mediada por ácido para revelar la cetona. El doble enlace de B-2 se puede someter entonces a una reducción utilizando una elección adecuada de los reactivos tales como L-Selectride®, o

un metal de reducción tal como zinc, para proporcionar la cetona B-3. La reducción también se puede efectuar mediante la hidrogenación sobre Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno presurizada en el intervalo de hasta 20 bar. Entonces el B-3 se puede convertir hasta el alcohol correspondiente B-4a (R^g = H) empleando un reactivo reductor, tal como $NaBH_4$ o $LiBH_4$. La alquilación del B-4a se puede lograr mediante la reacción con un electrófilo, tal como MeI o EtI, en la presencia de una base, tal como NaH, en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetil-formamida, para proporcionar el B-4b (R^g = alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Finalmente, la desprotección del B-4a y el B-4b puede proporcionar el B-5a empleando condiciones tales como hidrólisis básica acuosa (R^e = OPh), hidrogenación catalítica (R^e = OBn), o el tratamiento con ácido (R^e= O*t*Bu).

Los compuestos, tales como el B-5b, en donde Y^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CH_2OH, CH_2CN o NH-Cbz; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 7:

Esquema 7

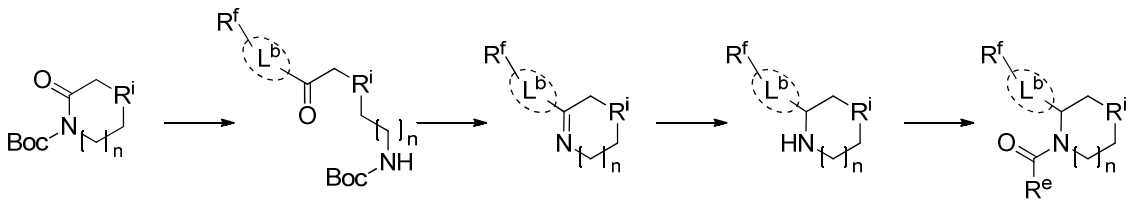


El B-3 puede someterse a una reacción de tipo Wittig utilizando

un haluro de alquil-fosfonio, tal como bromuro de metil-trifenil-fosfonio ($Y^a = CH_2$), bromuro de etil-trifenil-fosfonio ($Y^a = CHCH_3$), o una reacción de tipo Horner-Wadsworth-Emmons, empleando ciano-metil-fosfonato de dietilo (Y^a = CHCN), para proporcionar el B-6. El B-6, cuando $Y^a = CH_2$, puede se puede someter a una borohidratación empleando 9-BBN, seguida por el tratamiento con peróxido de hidrógeno, para proporcionar el B-7 ($Y^b = CH_2OH$). En adición, la hidrogenación del B-6, cuando $Y^a = CHCH_3$ o CHCN, puede proporcionar el B-7 ($Y^b = CH_2CH_3$ o CH_2CN, respectivamente), el cual puede ser una mezcla de diaestereómeros. De una manera alternativa, el compuesto B-7 (cuando Y^b = NHCbz) se puede obtener mediante una condensación del B-3 con sulfinil-amida de terbutilo, en la presencia de un reactivo de deshidratación, tal como $Ti(OiPr)_4$ o $Zr(O\textit{t}Bu)_4$, seguida por una reducción de la sulfinil-imina con $NaBH_4$. La sulfinil-amida resultante se puede tratar entonces con un ácido apropiado, tal como HCl en metanol (MeOH), para proporcionar la amina primaria correspondiente, la cual se puede hacer reaccionar entonces con Cbz-Cl para proporcionar el B-7 (Y^b = NHCbz). La transformación a partir del B-7 al B-5b se puede lograr mediante los métodos convencionales, como se menciona anteriormente (por ejemplo, B-4 a B-5a).

De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11 y B-5c, en donde: $L^b = L^a$, o un heterociclo que está opcionalmente sustituido con R^f; R^i = $-CH_2-$, -CH(OTBDPS)-, -CH(OH)-, o $-C(Me)_2-$; y n = 0 o 1; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8a:

Esquema 8a



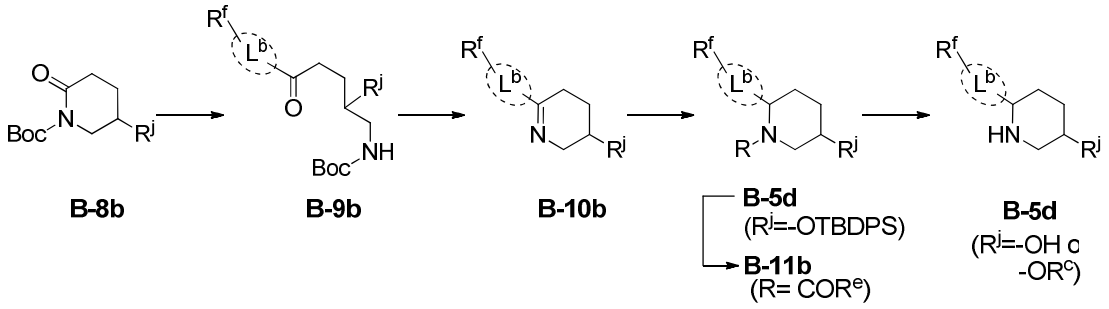
El B-8 se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como el bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9. La desprotección del grupo Boc del B-9 se puede lograr mediante el tratamiento con un ácido adecuado y un solvente, tal como HCl en dioxano. La subsiguiente deshidratación empleando un reactivo, tal como $Ti(OiPr)_4$, puede proporcionar la imina cíclica correspondiente B-10. De una manera alternativa, se puede tener acceso al B-10 directamente mediante el tratamiento del B-9 con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina. El B-10 se puede reducir entonces empleando reactivos tales como $NaBH_4$, para proporcionar el B-5c.

Los compuestos, tales como el B-5c, cuando R^i = -CH(OTB DPS)-, se pueden transformar entonces hasta el alcohol correspondiente (B-11 cuando R^i = -CH(OH)-) como sigue: la protección del nitrógeno con un grupo apropiado, tal como Boc o Cbz; la desprotección del grupo TBDPS mediante el tratamiento con un anión de fluoruro nucleofílico, de preferencia por medio del uso de TBAF en tetrahidrofurano (THF), o mediante hidrólisis con HCl en MeOH; y entonces mediante los métodos descritos en el esquema 6

(por ejemplo, B-4a a B-5a), para liberar la amina.

De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11b y B-5d, en donde: R^j = OTBDPS u OR^g; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8b:

Esquema 8b

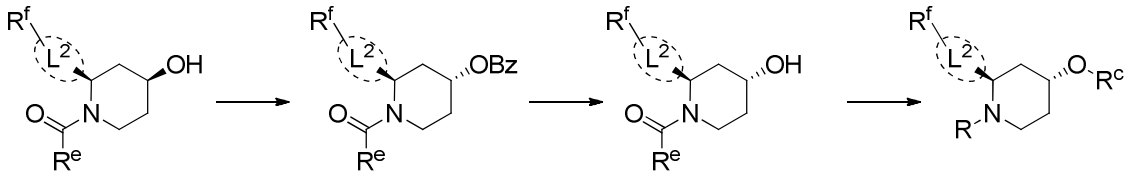


El B-8b (cuando R^j = CH(OTBDPS)) se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como bromuro de (4-ciano-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9b. La desprotección del grupo Boc del B-9b, seguida por la formación de imina, se puede lograr mediante el tratamiento con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina, para proporcionar el B-5d (R^j = OTBDPS), el cual entonces se puede transformar hasta el B-11b. El B-11b (cuando R^j = OTBDPS) se puede transformar entonces hasta el B-5d (en donde R^j = OH, o OR^c) mediante los métodos convencionales descritos en el esquema 6.

Los compuestos, tales como B-4a o B-11, se pueden transformar hasta el diaestereómero correspondiente, como se muestra en el esquema 9. Se debe observar que la estereoquímica

relativa mostrada en el esquema 9 está destinada para propósitos ilustrativos solamente, y no especifica una configuración absoluta particular. Típicamente, las reacciones proporcionan una mezcla de diaestereómeros en términos generales con un diaestereómero en exceso del otro.

Esquema 9

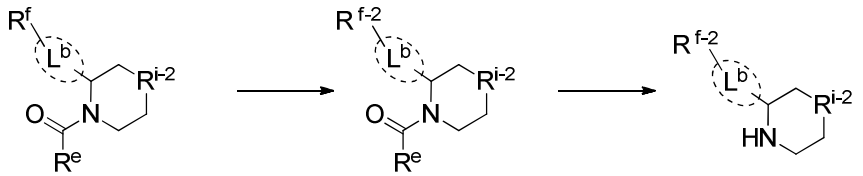


La inversión estereoquímica del hidroxilo del B-4a o del B-11 se puede lograr mediante la reacción con un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, bajo condiciones de reacción de tipo Mitsunobu en un solvente adecuado, de preferencia en tetrahidrofurano (THF), para proporcionar el B-13. La subsiguiente saponificación empleando condiciones tales como K_2CO_3 en metanol (MeOH), puede dar el B-14. El B-14 se puede transformar entonces hasta el B-15, y entonces hasta la amina B-5e, empleando métodos similares a como se describen en el esquema 6 (por ejemplo, B-4a a B-5a).

Los compuestos, tales como B-5f; en donde R^{f-2} es COO-alquilo; y R^{i-2} es $-CH(OR^g)-$ o $-C(Me)_2-$; se pueden preparar de

acuerdo con el esquema 10.

Esquema 10

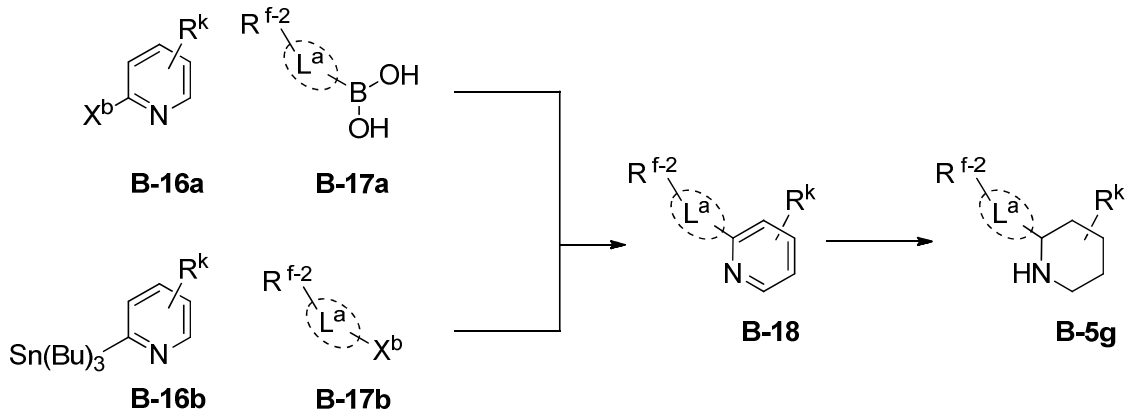


B-4a, B-4b, B-11, B-15 → **B-4c** → **B-5f**

El B-4a, B-4b, B-11, o B-15, cuando R^f = CN, se puede someter a hidrólisis del grupo nitrilo empleando una fuente de hidróxido, de preferencia hidróxido de bario, en un solvente adecuado, de preferencia una mezcla de *i*PrOH/H_2O, a temperaturas de entre 80°C y 110°C. El ácido subsiguiente se puede transformar entonces hasta los alquil-ésteres correspondientes B-4c utilizando reactivos tales como trimetil-silil-diazometano, en una mezcla de solventes de tolueno/metanol (R^{f-2} = CO_2Me), o por medio del tratamiento con un solvente alcohólico anhidro con un ácido, tal como HCl metanólico. De una manera alternativa, el B-4b, B-11, o B-15, cuando R^f = Cl o Br, se puede transformar hasta el B-4c, respectivamente, mediante una carbonilación empleando monóxido de carbono en la presencia de una base, tal como trietil-amina, y un catalizador de paladio con un ligando apropiado, tal como (*rac*-BINAP)$PdCl_2$, en un solvente adecuado, tal como metanol. La desprotección del B-4c se puede llevar a cabo mediante la aplicación de los métodos como se describen en el esquema 6, para proporcionar el B-5f.

Los compuestos, tales como B-5g, en donde R^k = alquilo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 11:

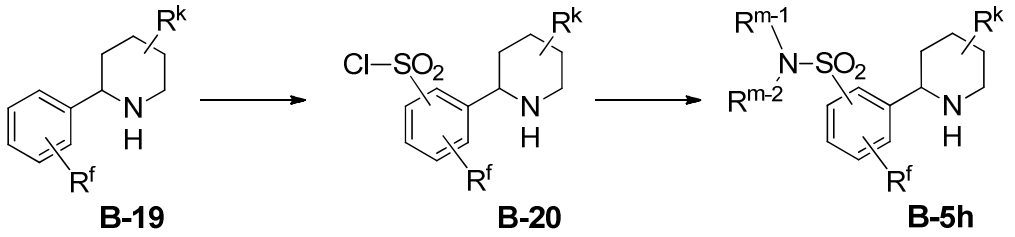
Esquema 11



Los compuestos de tipo B-16a (cuando X^b = Cl, Br o I) se pueden hacer reaccionar con un boronato orgánico apropiadamente sustituido (B-17a), utilizando condiciones de reacción de tipo Suzuki, para proporcionar el B-18. De una manera alternativa, el B-18 se puede preparar a partir de los compuestos de tipo B-16b y B-17b por medio del método de acoplamiento de tipo Stille. Una reducción del anillo de piridina del B-18 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un catalizador, tal como PtO_2, bajo una atmósfera de hidrógeno, en un solvente adecuado, tal como metanol, en la presencia de un ácido, tal como HCl, para proporcionar la piperidina B-5g.

Los compuestos, tales como el B-5h, se pueden preparar mediante la ruta ilustrada en el esquema 12, en donde R^{m-1} y R^{m-2} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o alquilo.

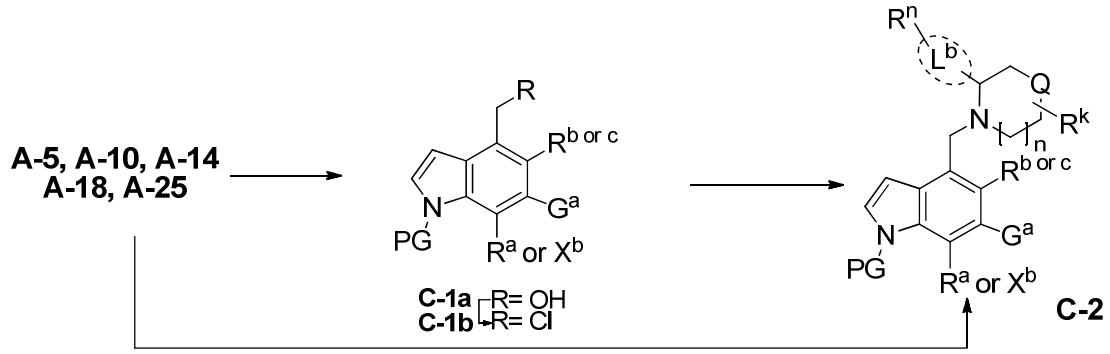
Esquema 12



La sulfonilación de los compuestos, tales como el B-19, cuando R^f = H, Br, Cl, o F, se puede llevar a cabo empleando un reactivo, tal como ácido cloro-sulfónico, para proporcionar el B-20, el cual subsiguientemente se puede tratar con una amplia variedad de aminas primarias (R^{m-1}-NH_2) y secundarias ($R^{m-1}R^{m-2}$-NH), tales como amoníaco o metil-amina, para proporcionar el B-5h.

Los compuestos, tales como el C-2, en donde R^n = -R^f, R^{f-2}, o -$SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$; y Q = R^i, R^{i-2} u O; y R^b y R^c son grupos independientes, respectivamente; se pueden preparar como se ilustra en el esquema 13.

Esquema 13

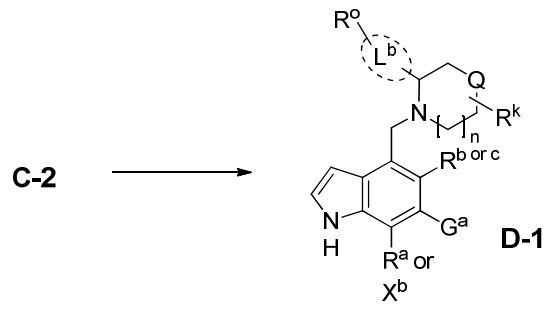


Los indol-aldehídos, tales como A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25,

se pueden reducir mediante un reactivo donador de hidruro, en un solvente adecuado, tal como $NaBH_4$, en una mezcla de metanol/ tetrahidrofurano (THF), para proporcionar el C-1a. La subsiguiente conversión del hidroxilo resultante hasta el cloruro C-1b se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con cloruro de metan-sulfonilo y Et_3N, o haciendo reaccionar directamente con cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio. El C-1b se puede hacer reaccionar con una amina cíclica, tal como B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e B-5f, B-5g, B-5h, o con las aminas cíclicas comercialmente disponibles, tales como el éster de ácido 4-(morfolin-3-il)-benzoico, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C, para proporcionar el C-2. De una manera alternativa, los aldehídos A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25 se pueden acoplar con las aminas cíclicas descritas anteriormente, empleando condiciones de alquilación reductiva, por ejemplo, el tratamiento con triacetoxi-borohidruro de sodio en DCE, para proporcionar el C-2.

Los compuestos, tales como el D-1, en donde $R^o = R^n$, $CONH_2$, o COOH, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 14.

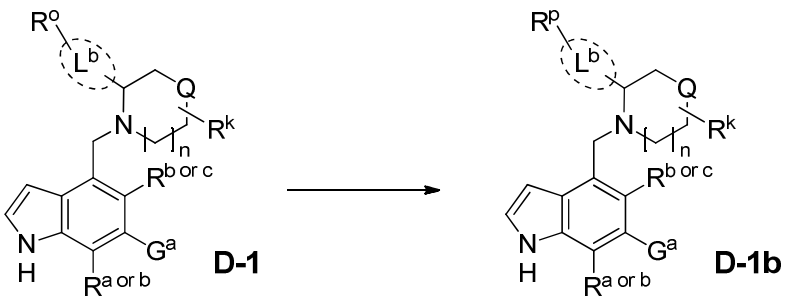
Esquema 14



La desprotección del PG (PG = Ts o Boc) en el compuesto C-2 se puede lograr mediante el tratamiento con una base, tal como KOH, en un solvente adecuado, tal como etanol, a temperaturas en el intervalo de 80°C a 120°C, bajo irradiación con microondas, para proporcionar el D-1. La desprotección del PG a partir del C-2 cuando R^o = CN también puede dar como resultado la reacción concomitante del nitrilo para proporcionar el D-1, en donde R^o = -COOH o $-CONH_2$. De una manera alternativa, la transformación del C-2, cuando (PG= Boc) hasta el D-1 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una fuente de hidróxido, tal como KOH o LiOH, en un sistema de solventes adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/ metanol/H_2O, a temperaturas en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta 100°C. En adición, el tratamiento del C-2, cuando PG = Boc, con un ácido apropiado, tal como ácido trifluoro-acético (TFA), en un solvente, tal como CH_2Cl_2, a una temperatura de preferencia de 0°C, puede proporcionar el D-1.

Los compuestos, tales como el D-1b, en donde R^p = CH_2OH, CH_2NH_2, $CONR^{m-1}R^{m-2}$, o tetrazol, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 15.

Esquema 15



El D-1, cuando R^o = COOR, COOH, o CN, se puede elaborar adicionalmente utilizando un reactivo reductor tal como $LiAlH_4$ en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas de entre 0°C y 50°C, para proporcionar el D1-b (R^p = CH_2OH, CH_2NH_2). De una manera alternativa, el D-1, cuando R^o = COOH, también se puede acoplar con una amplia variedad de aminas primarias y secundarias ($HNR^{m-1}R^{m-2}$), tales como metil-amina, o con sulfonamidas, tales como metan-sulfonamida, empleando condiciones de formación de enlace de amida que son bien conocidas por los expertos en este campo, para proporcionar las amidas de tipo D-1b. En adición, el D-1, cuando R^o = CN, se puede transformar hasta el D-1b (R^p= tetrazol), mediante el tratamiento con reactivos que contengan azida, tales como azida de sodio, en la presencia de catalizadores, tales como clorhidrato de trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como cloro-benceno, a una temperatura elevada de entre 100°C y 150°C.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como los materiales ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos

conocidos generalmente por los expertos en este campo. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la composición comprende cuando menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllos descritos en la presente. Para los propósitos de la presente invención, a menos que sean designados de otra manera, los solvatos e hidratos se consideran generalmente como composiciones. De preferencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes

y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosos, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas

composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como mono-estearato de glicerilo o di-estearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el suministro transdérmico incluyen los solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, son adecuadas en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se puede suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o en una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

También se contempla que las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones, suspensiones para los ojos, y similares, para su administración tópica, están dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como “estabilizantes”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Usos Profilácticos y Terapéuticos

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del factor B, propiedades moduladoras de la senda de complemento, y la modulación de las propiedades de la senda alternativa del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde se induce la activación del complemento, mediante las interacciones de anticuerpo-antígeno, mediante un componente de una enfermedad autoinmune, o mediante un daño isquémico.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la

degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) de la invención. En ciertas modalidades, los pacientes que sean actualmente asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los métodos para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluyen, pero no se limitan a, los métodos para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de la formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para

prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet,

coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención. Los ejemplos de las enfermedades o de los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del

inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad

efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis anca, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedad de depósito denso, enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de glomerulonefritis, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una modalidad

específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no

se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En otras modalidades, los compuestos de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

En otra modalidad, los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampolletas de sangre, kits de diagnóstico, y otro equipo utilizado en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en estos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la senda de complemento asociada con el muestreo de sangre.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la

misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo,* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o

diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un

ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas, y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de

una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en

donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sepa que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los co-factores útiles incluyen inhibidores del complemento (tales como los inhibidores del factor D, del receptor C5a y anticuerpo o Fabs contra C5, C3, properidina, factor H, y similares), los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como un anticuerpo o FAB contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de sobrevivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros co-factores útiles incluyen los co-factores aliviadores de síntomas, incluyendo

los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la senda de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas modalidades, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin y los inhibidores de VEGF-R2, incluyendo pazopanib, sutent, inifanib, y los inhibidores de VEGF-R2 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2010/066684) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente modulador de las células-B o de las células-T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos del mismo, y similares). En

particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para esclerosis múltiple (MS) seleccionado a partir de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex, y similares.

En una modalidad, la invención proporciona un método para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). La invención proporciona además métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, mediante la modulación de la actividad del factor B, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para utilizarse como un medicamento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la

activación de la senda alternativa del complemento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de una subfórmula de las mismas, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. Más particularmente, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un sujeto, caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de las subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. De una manera más particular, la invención proporciona los usos de los compuestos proporcionados en la presente, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento o del ciclo de amplificación C3 de la senda alternativa. En ciertas modalidades, el uso es en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado a partir de las enfermedades retinales (tales como degeneración macular relacionada con el envejecimiento).

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno

asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan los usos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas modalidades, se proporcionan los usos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde la activación del complemento es inducida por las interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por un daño isquémico.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). En ciertas modalidades, los pacientes que actualmente sean asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o en la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluye, pero no se limita a, los usos en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de

la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular, o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona los usos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad

inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción,

neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero,

incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la

introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante

terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación

(bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación

de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa,

fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada,

uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por

hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del

complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular

relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio,

angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, atero-esclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una

enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes,

artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía

diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos

pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por híper-sensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el 4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal,

trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-

fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios,

inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona el

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria

mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas modalidades preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante los

métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Entre otras, se pueden emplear las siguientes pruebas in vitro.

Los siguientes ejemplos, aunque representan las modalidades preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas

9-BBN	9-borabiciclo-[3.3.1]-nonano
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
APCI	ionización química a presión atmosférica
app	aparente

aq.	acuoso
atm	atmósfera
BINAP	2,2′-bis-(difenil-fosfino)-1,1′-binaftilo
Boc	terbutiloxi-carboxilo
br.	amplia
Bu	butilo
BuOH	butanol
Bz	benzoílo
calcd.	calculado
Cbz	carboxi-bencilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloro-etano
DEA	dietil-amina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL-H	hidruro de di-isobutil-aluminio
DIPEA	*N*,*N*-di-isopropil-etil-amina
DMAP	4,4-dimetil-amino-piridina
DME	1,2-dimetoxi-etano
DMF	*N*,*N*-dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
dppp	1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano
EDC-HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida

ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
g	gramos
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-aza-benzo-triazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil-uronio metanaminio
HC	condición de HPLC
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
IPA, *i*PrOH	2-propanol
IR	espectroscopía infrarroja
L	litro(s)
M	molar
MHz	mega Hertz
m	multiplete
Me	metilo
MeI	yodo-metano
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
min	minutos

mL	mililitro(s)
mmol	milimoles
MS	espectrometría de masas
Ms	metansulfonilo
m/z	proporción de la masa a la carga
N	normal
RMN	resonancia magnética nuclear
PBS	suero regulado con fosfato
Pd/C	paladio sobre carbón
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
rac	racémico
rel	información estereoquímica relativa (por ejemplo, *trans* o *cis*), y no denota estereoquímica absoluta de la información estereoquímica acompañante
r.t.	temperatura ambiente
RP-	fase inversa
s	singulete
satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SO_3.Py, SO_3-Py	complejo de trióxido de azufre-piridina
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio

TBDPS	terbutil-difenil-sililo
TBDPSCl, TBDPS-Cl	cloruro de terbutil-difenil-sililo
TEA, Et_3N	trietil-amina
ter-	terciario
TFA	ácido trifluoro-acético
TFE	2,2,2-trifluoro-etanol
THF	tetrahidrofurano (THF)
TMS	trimetil-sililo
TMSOTf	trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo
TMSP	3-trimetil-silil-propionato-2,2,3,3-d_4 de sodio
t_r	tiempo de retención
Tris	tris-(hidroxi-metil)-amino-metano
Ts	*p*-toluen-sulfonilo
TsOH	ácido *p*-toluen-sulfónico
v/v	volumen por volumen
w/v	peso por volumen

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. A menos que se informe de otra manera, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente, se puede preparar *in situ* y/o se pueden aislar. Se debe considerar que se dan a conocer todas las formas tautoméricas de los

compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente. Las temperaturas se dan en centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los intermediarios, y de los materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Todas las reacciones se llevan a cabo bajo nitrógeno o argón a menos que se informe de otra manera. Las rotaciones ópticas se midieron en MeOH, utilizando la línea D de un foco de sodio.

La RMN de protones (^{1}H RMN) se conduce en un solvente

deuterado. En ciertos compuestos que se dan a conocer en la presente, uno o más cambios de ^{1}H se traslapan con las señales de proteo-solvente residuales; estas señales no se han reportado en la sección experimental proporcionada posteriormente en la presente.

Se reportan múltiples masas de iones progenitores para los datos de espectroscopía de masas cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo. El bromo existe como una proporción molar de aproximadamente 1:1 de ^{79}Br:^{81}Br. Por consiguiente, un compuesto con un solo átomo de bromo exhibirá dos iones de masa progenitores que tienen una diferencia de 2 amu.

Se emplearon los siguientes métodos de preparación para la RP-HPLC.

HC-A:

- Fase estacionaria: Waters SunFire^{MR} Prep C18 OBD^{MR} 5 micras, 30 x 100 milímetros.
- Fase móvil: gradiente, agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento / acetonitrilo.

HC-B:

- Fase estacionaria: Gemini® NX 5 micras C18 110A 100 x 30 milímetros
- Fase móvil: gradiente, agua con 0.1 por ciento (28 por ciento de hidróxido de amonio) / acetonitrilo.

Se proporcionan la estereoquímica absoluta y/o las rotaciones ópticas para las modalidades de la invención donde sea aplicable. La invención contempla todas las formas estereoquímicas de los compuestos proporcionados en la presente. Cuando se proporciona la estereoquímica absoluta, la evaluación se hizo por medio de difracción de rayos-X, y/o correlación química, y/o cuando menos un centro quiral fue a partir de un material de partida enantiopuro comercial adquirido (>15:1 er). En algunas instancias, los compuestos contienen dos o más centros quirales. La estereoquímica relativa de estos compuestos se evaluó por medio de estudios de RMN y/o difracción de rayos-X. En estos casos, los compuestos se identifican con el prefijo "*rel*" seguido por la nomenclatura *R/S*. Se debe observar que, en las instancias en donde se utiliza "*rel*", el R/S solamente proporciona información estereoquímica relativa (por ejemplo, *trans* o *cis*), y no denota la estereoquímica absoluta. En algunas instancias, no se determinó la estereoquímica relativa de un par diaestereomérico y, por consiguiente, los diaestereómeros individuales se identifican por el tiempo de retención bajo las condiciones de HPLC delineadas, y los apelativos "diaestereómero-1" o "diaestereómero-2", o "un solo diaestereómero" cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

En el caso de una muestra racémica, incluyendo intermediarios, los enantiómeros se separan mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral y se identifican/diferencian ya

sea mediante el tiempo de retención en la HPLC empleando una fase estacionaria quiral y los apelativos “enantiómero-1" o "enantiómero-2”, y/o mediante un signo de “+" o "-“ específico haciendo referencia a la rotación de la luz polarizada cuando están disponibles estos datos.

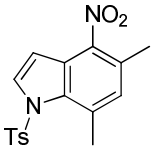
En las instancias cuando se identifican diaestereómeros individuales, que son racémicos, pero no se determina la estereoquímica relativa, entonces los compuestos son designados con el símbolo “(±) junto con el apelativo “diaestereómero-1" o "diaestereómero-2”, o “un solo diaestereómero” si solamente un se aísla y/o está disponible un isómero.

En las instancias en donde está disponible una rotación específica cualitativa, pero no se determina la estereoquímica relativa, los diaestereómeros individuales se identifican como “+" o "-" junto con la designación “diaestereómero-1" o "diaestereómero-2”, o “un solo diaestereómero” cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

En algunas instancias en que los ejemplos poseen un grupo funcional ácido como tal durante los procedimientos finales de purificación, las muestras pueden contener una mezcla indeterminada del ácido libre junto con las sales de potasio y/o litio del compuesto del título. Los pequeños cambios en la cantidad de sal presente pueden cambiar el cambio químico observado o la intensidad para algunos picos en los espectros de ^{1}H RMN.

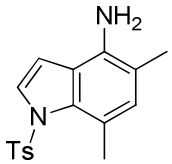
Intermediario 1-1:

Intermediario 1-1-A; 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1*H*-indol



A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1*H*-indol (CAS; 1190314-35-2, 10 gramos, 52.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (200 mililitros), se le agregó en porciones NaH (3.2 gramos, al 60 por ciento en aceite mineral, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C. A la suspensión roja se le agregó TsCl (15.0 gramos, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. En este punto, la reacción se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se diluyó con H_2O, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido color café obtenido se lavó sucesivamente con H_2O, MeOH, y heptano. El sólido se secó para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 345.1 (M+H).

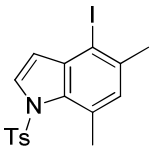
Intermediario 1-1-B; 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina



A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-1-A** (17 gramos, 49.4 milimoles) en metanol (MeOH)

(50 mililitros)/EtOAc (300 mililitros), se le agregó Zn (16.1 gramos, 247 milimoles). La suspensión se enfrió hasta 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo AcOH (30 mililitros) durante 30 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. El matraz se removió del baño de hielo, y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de Celite®/5 por ciento de $NaHCO_3$ acuoso/ EtOAc, y entonces la mezcla básica se agitó vigorosamente durante 0.5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y entonces se filtraron. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H).

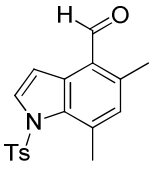
Intermediario 1-1-C; 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol



A una suspensión de la 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-amina, el intermediario **1-1-B** (7.70 gramos, 24.5 milimoles) en H_2O (80 mililitros)/EtOAc (150 mililitros), se le agregó HCl acuoso concentrado (4.3 mililitros, 49.0 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (2.0 gramos, 29.4 milimoles) en H_2O (20

mililitros) durante 15 minutos, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Una vez que la adición se terminó, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le agregó por goteo una solución de KI (12.2 gramos, 73.5 milimoles) en H_2O (20 mililitros) durante 15 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ medio-saturado, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y entonces las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 91/9 a 85/15)]. El residuo resultante se trituró con Et_2O, y entonces el sólido se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Intermediario 1-1; 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído

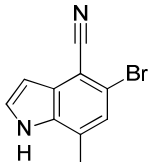


A una solución del 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-1-C** (950 miligramos, 2.1 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.33 mililitros, 4.2 milimoles) en ciclopentil-metil-

éter (22 mililitros), se le agregó *n*-butil-litio en hexano (2.2 M, 1.3 mililitros, 2.8 milimoles) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó *n*-butil-litio en hexano adicional (2.2 M, 0.19 mililitros, 0.42 milimoles). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se apagó con metanol (2 mililitros) y $NaHSO_4$ 1M acuoso (4.5 mililitros), y se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [(10 por ciento de CH_2Cl_2/heptano)/(20 por ciento de EtOAc/CH_2Cl_2) = 100/0 a 50/50], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

Intermediario 1-2:

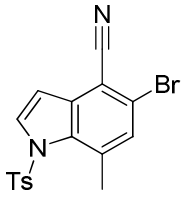
Intermediario 1-2-A; 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbonitrilo



A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio 1M en tetrahidrofurano (THF) (249 mililitros, 249 milimoles), se le agregó 2-bromo-4-metil-5-nitro-benzonitrilo (15 gramos, 62.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) por goteo mientras que se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de -20°C. Después de terminarse la adición, la mezcla se colocó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción

entonces se enfrió hasta menos de -20°C, y se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de 0°C. A la mezcla se le agregaron Celite® y $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (50 mililitros). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y se filtró a través de un cojín de SiP_2, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/EtOAc (aproximadamente 1/1). El filtrado se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de una mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1. (M-H).

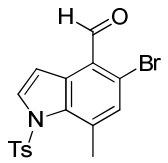
Intermediario 1-2-B; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo



A una suspensión del 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-A** (11.99 gramos, 51 milimoles), TsCl (14.58 gramos, 77 milimoles), y cloruro de trietil-bencil-amonio (1.162 gramos, 5.10 milimoles) en CH_2Cl_2 (300 mililitros), se le agregó NaOH (3.06 gramos, 77 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se apagó con H_2O, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó adicionalmente con CH_2Cl_2, y la mezcla se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, y la capa orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se

trituró con metanol y el sólido se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 387.2, 389.2. (M-H).

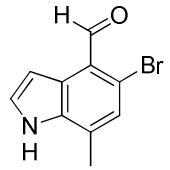
Intermediario 1-2-C; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-B** (10 gramos, 25.7 milimoles) en tolueno (500 mililitros) a -78°C, se le agregó DIBAL-H 1M (38.5 mililitros, 38.5 milimoles) en tolueno durante 10 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 75 minutos. La reacción entonces se apagó con metanol a -78°C. A la mezcla se le agregó entonces HCl acuoso 5N (100 mililitros), y la mezcla de reacción se colocó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo tiempo, se agregó un exceso de tartrato de Na^+/K^+ sólido (Sal de Rochelle), seguido por H_2O (100 mililitros). La mezcla entonces se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se dividió. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad

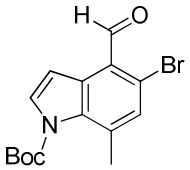
de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 392.0; 394.0 (M+H).

Intermediario 1-2-D; 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-C** (6.5 gramos, 16.57 milimoles) en 1,4-dioxano (50 mililitros)/H_2O (5 mililitros), se le agregó KOH (2 gramos, 35.6 milimoles). La mezcla se agitó a 100°C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2, y la mezcla se lavó con H_2O y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 235.9, 238.0 (M-H).

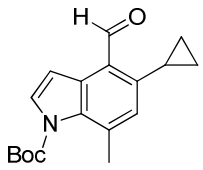
Intermediario 1-2-E; 5-bromo-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-D** (3.6 gramos, 15.12 milimoles) en CH_3CN se le agregó Boc_2O (7.02 mililitros, 30.2 milimoles), seguido por DMAP (0.185 gramos, 1.512 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Entonces la reacción se apagó con H_2O. Toda la mezcla se agitó vigorosamente durante 0.5

horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2 = 85/15], para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 338.0, 340.0 $(M+H)^+$.

Intermediario 1-2; 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo

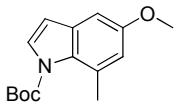


A una suspensión del 5-bromo-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2-E** (9.5 gramos, 14.05 milimoles) en tolueno (50 mililitros)/H_2O (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Cs_2CO_3 (27.5 gramos, 84 milimoles), ciclopropil-tetrafluoro-borato de potasio (4.16 gramos, 28.1 milimoles), y Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2.62 gramos, 5.62 milimoles), seguidos por $Pd(OAc)_2$ (0.631 gramos, 2.81 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18]. El sólido resultante se trituró con

heptano, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 300.3 $(M+H)^+$.

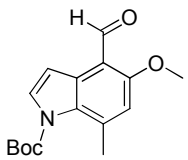
Intermediario 1-3:

Intermediario 1-3-A; 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 5-metoxi-7-metil-1*H*-indol (CAS: 61019-05-4, 9.69 gramos, 60.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (200 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc_2O (19.54 mililitros, 84 milimoles), DMAP (0.734 gramos, 6.01 milimoles), y Et_3N (10.05 mililitros, 72.1 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 262.2 (M+H).

Intermediario 1-3; 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo

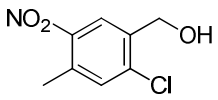


A una solución de *N*-metil-formanilida (10.49 mililitros, 85 milimoles) en CH_2Cl_2 (68 mililitros), a temperatura ambiente, se le

agregó por goteo cloruro de oxalilo (7.44 mililitros, 85 milimoles) durante 30 minutos. La mezcla se agitó luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se agregó entonces por goteo durante 45 minutos a una solución de 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3-A** (16.99 gramos, 65 milimoles) en CH_2Cl_2 (70 mililitros) a -14°C. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas a -14°C. La reacción se apagó con agua helada, y entonces se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 290.1 (M+H).

Intermediario 1-4:

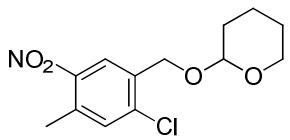
Intermediario 1-4-A; (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol



A una solución del ácido 2-cloro-4-metil-5-nitro-benzoico (CAS; 101580-96-5, 15 gramos, 69.6 milimoles), y trietil-amina (11.1 mililitros, 80 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros), se le agregó cloruro de 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-il-carbono (19.2 gramos, 80 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El sólido blanco resultante se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros). Al filtrado se le agregó $NaBH_4$ (3.2 gramos, 83 milimoles)

a 0°C, seguido por H_2O (50 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La reacción se apagó mediante $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y entonces se filtraron a través de un tapón de SiO_2, que se enjuagó con EtOAc. El residuo se concentró y entonces se trituró con heptano. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

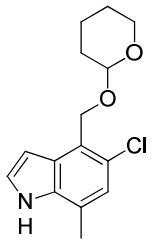
Intermediario 1-4-B; 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano



A una solución del (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-A** (23 gramos, 114 milimoles), y 3,4-dihidro-2H-pirano (20.9 mililitros, 228 milimoles) en CH_2Cl_2 (500 mililitros), se le agregó *p*-toluen-sulfonato de piridinio (5.7 gramos, 22.8 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 96/4), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 -1.91 (m, 2H), 1.43 -1.68 (m, 4H).

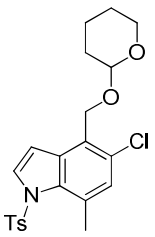
Intermediario 1-4-C; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1*H*-indol



A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio (1M en tetrahidrofurano (THF), 200 mililitros, 200 milimoles), se le agregó por goteo 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano, el intermediario **1-4-B** (14 gramos, 49.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) a menos de -20°C. Después de terminarse la adición, el matraz se removió del baño de hielo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta menos de -20°C. La reacción se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con H_2O y

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin mayor purificación. Para propósitos de caracterización, el producto se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2)] = 69/31], para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, J = 11.12 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 -1.75 (m, 2H), 1.43 -1.59 (m, 4H).

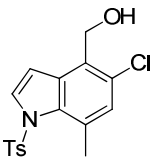
Intermediario 1-4-D; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1*H*-indol



A una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1*H*-indol, el intermediario **1-4-C** (8.95 gramos, 32 milimoles) en CH_2Cl_2 (150 mililitros), a 0°C, se le agregó NaOH (2.56 gramos, 64.0 milimoles), seguido por cloruro de trietil-bencil-amonio (0.729 gramos, 3.20 milimoles), y TsCl (12.20 gramos, 64.0 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 17 horas, se agregaron NaOH adicional (1.28 gramos, 32.0 milimoles), y TsCl (6.10 gramos, 32.0 milimoles). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18 entonces 79/21], para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 -1.75 (m, 2H), 1.38 -1.58 (m, 4H).

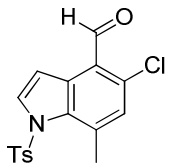
Intermediario 1-4-E; (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol



Una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-4-D** (4.1 gramos, 9.5 milimoles), y TsOH H_2O (359 miligramos, 1.9 milimoles) en EtOH (50 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por

ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

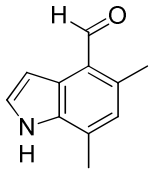
Intermediario 1-4; 5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E** (3.3 gramos, 9.5 milimoles), y *N*-etil-di-isopropil-amina (8.3 mililitros, 47.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros)/sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), se le agregó SO_3.Py (4.5 gramos, 28.4 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se apagó mediante metanol (MeOH). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se diluyó con H_2O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El residuo resultante se trituró con metanol para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

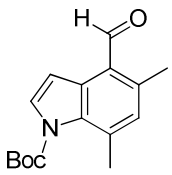
Intermediario 1-5:

Intermediario 1-5-A; 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído



A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (2 gramos, 6.11 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), se le agregó TBAF en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 12 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 60°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 174.3 (M+H).

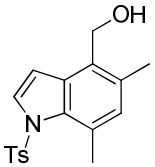
Intermediario 1-5; 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-5-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-2-E**. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

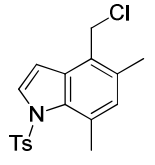
Intermediario 1-6:

Intermediario 1-6-A; (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol



A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (3 gramos, 9.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros)/MeOH (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $NaBH_4$ (1 gramo, 26.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 328.2 (M-H) (ESI+) *m/z* 312.3 (M-OH).

Intermediario 1-6; 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol

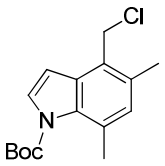


A una solución del (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-6-A** (3 gramos, 9.11 milimoles) en CH_2Cl_2 (80 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de *N*-(cloro-metilen)-N-metil-metanaminio (CAS: 3724-43-4, 2 gramos, 15.62 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente

durante 0.75 horas, y entonces se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento a 0°C. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó sucesivamente con LiCl acuoso 0.2M, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró. El residuo resultante se trituró con Et_2O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 312.4 $(M-Cl)^+$.

Intermediario 1-7:

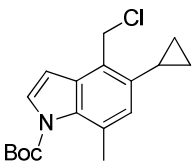
4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Intermediario 1-8:

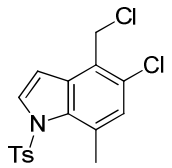
4-(cloro-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.63 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, J = 0.76 Hz, 3H), 2.11 -2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 -1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

Intermediario 1-9:

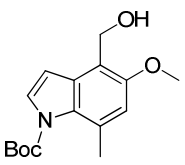
5-cloro-4-(cloro-metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol



El compuesto del título se sintetizó a partir del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Intermediario 1-10

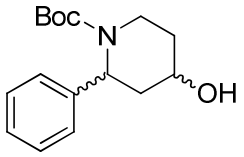
4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1 gramo, 3.46 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (0.3 gramos, 7.93 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces dos veces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.57 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Intermediario 2-1:

Intermediario 2-1-A; (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica)

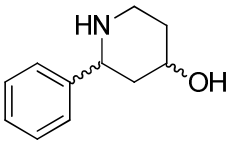


mezcla diaestereomérica ;

A una solución del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 500 miligramos, 1.816 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C, se le agregó L-Selectride® (2.2 mililitros, 2.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 1.75 horas. La reacción entonces se apagó con NH_3 7N en metanol (MeOH) a -78°C, y entonces se agitó a -78°C durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces NH_4Cl

acuoso saturado, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 82/18], para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 278.4 (M+H).

Intermediario 2-1; (±)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica)

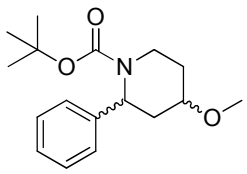


mezcla diaestereomérica

Una mezcla del (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (200 miligramos, 0.721 milimoles) en HCl 4M en dioxano (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 211.1 (M-H).

Intermediario 2-2:

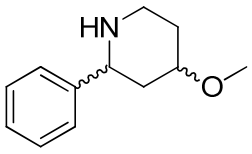
Intermediario 2-2-A; (±)-4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica)



mezcla
diaestereomérica

A una solución del (±)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (220 miligramos, 0.793 milimoles), y MeI (100 microlitros, 1.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (70 miligramos, 1.750 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 3 horas, y entonces se apagó con $NHSO_4$ acuoso saturado. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 5 minutos. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 292.4 (M+H).

Intermediario 2-2; (±)-4-metoxi-2-fenil-piperidina (mezcla diaestereomérica)



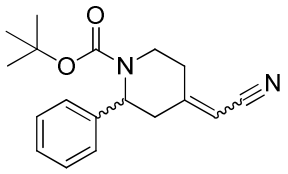
mezcla
diaestereomérica

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-metoxi-2-

fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-2-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

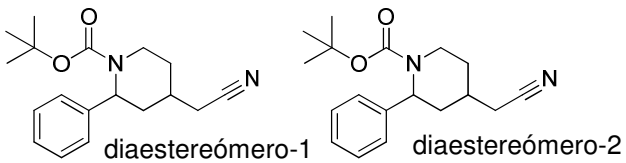
Intermediario 2-3:

Intermediario 2-3-A; (±)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de ciano-metil-fosfonato de dietilo (1.2 gramos, 6.77 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (al 60 por ciento en aceite, 0.27 gramos, 6.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros). A la suspensión a 0°C, se le agregó una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1.2 gramos, 4.36 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con $NHSO_4$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 por evaporación instantánea (heptano/EtOAc = 78/22), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 299.7 (M+H).

Intermediario 2-3-B; (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) y **(±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



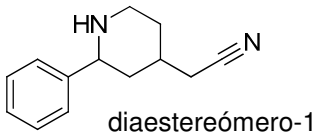
Una suspensión del (±)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-3-A** (1 gramo, 3.35 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (300 miligramos, 3.35 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 15.5 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 80/20), para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 2.74 (br. dd, J = 12.10, 12.60 Hz, 1H), 2.40 -2.48 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 1.56 -1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 -1.26 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.29 - 7.35

(m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, J = 5.94, 9.73 Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 -2.35 (m, 2H), 1.96 -2.10 (m, 2H), 1.66 -1.77 (m, 1H), 1.34 -1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H).

Intermediario 2-3; (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1)

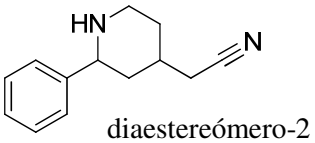


diaestereómero-1

El compuesto del título se preparó a partir del (±)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.3 (M+H).

Intermediario 2-4:

(±)-(2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2)

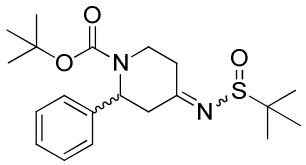


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H).

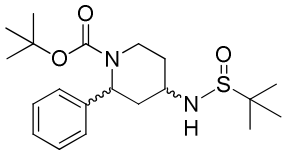
Intermediario 2-5:

Intermediario 2-5-A; (±)-4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1 gramo, 3.63 milimoles), y (±)-2-metil-propan-2-sulfinamida (0.6 gramos, 4.95 milimoles) en $Zr(O\text{-}t\text{Bu})_4$ en tolueno (15 mililitros, 7.50 milimoles), se agitó a 100°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH_2Cl_2. A la mezcla se le agregó entonces Celite®, seguido por $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se agitó durante 0.25 horas, y entonces se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica entonces se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 379.4 (M+H).

Intermediario 2-5-B; 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo

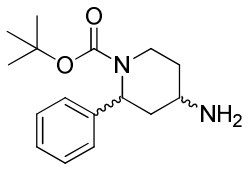


mezcla diaestereomérica

A una solución del 4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo, el intermediario **2-5-A** (600 miligramos, 1.585 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros) a 0°C, se

le agregó $NaBH_4$ (600 miligramos, 15.86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 381.4 (M+H).

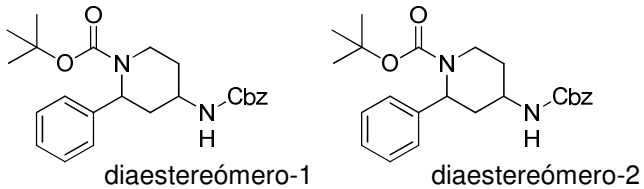
Intermediario 2-5-C; (±)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



mezcla diaestereomérica

Una solución del 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (±)-terbutilo, el intermediario **2-5-B** (60 miligramos, 1.579 milimoles) en HCl 0.5M en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2, y entonces se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediario 2-5-D; (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y **(±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)

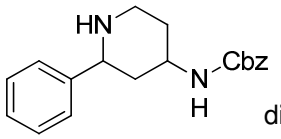


A una suspensión del (±)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-5-C** (434 miligramos, 1.57 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros)/5 por ciento de $NaHCO_3$ (10 mililitros), se le agregó Cbz-Cl (500 microlitros, 3.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción se apagó con *N*,*N*-dimetil-etilen-diamina (0.25 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, HCl acuoso 1M, H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 74/26], para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, J = 6.10 Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, J = 12.90, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, J = 13.10 Hz, 1H), 1.71 -1.79 (m, 1H), 1.60 -1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 -1.40 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 -2.30 (m, 1H), 2.04 -2.11 (m, 1H), 1.95 -2.01 (m, 1H), 1.50 -1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

Intermediario 2-5; (±)- (2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)



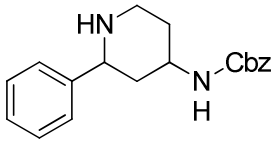
diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

Intermediario 2-6:

(±)-(2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo

(diaestereómero-2)

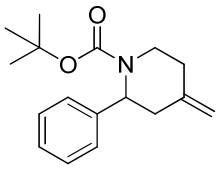


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

Intermediario 2-7:

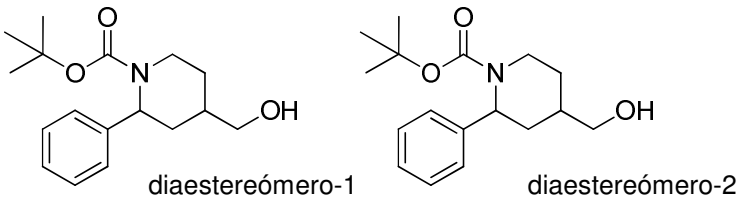
Intermediario 2-7-A; (±)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (5 gramos, 14 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros) a -78°C, se le agregó *n*-BuLi (2.5 M, 5.5 mililitros, 13.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a -78°C durante 5 minutos, y entonces se agitó a 0°C durante 0.5 horas. A la mezcla a -78°C, se le agregó entonces una solución de (±)-4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2 gramos, 7.26 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y entonces se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se apagó con metanol (10 mililitros), y entonces se diluyó con Et_2O. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con Et_2O. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 81/19), para proporcionar el

compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

Intermediario 2-7-B; (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) y **(±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



diaestereómero-1 diaestereómero-2

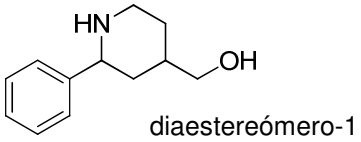
Una mezcla del (±)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-7-A** (580 miligramos, 2.122 milimoles), y 9-BBN en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 6 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 2.75 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó entonces H_2O_2 (1 mililitro, 32.6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $Na_2S_2O_3$ acuoso, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (±)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H),

4.05 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 -2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 1.47 -1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 -1.15 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, J = 6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 1.97 -2.06 (m, 1H), 1.69 -1.89 (m, 2H), 1.49 -1.61 (m, 1H), 1.28 -1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

Intermediario 2-7; (±)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)

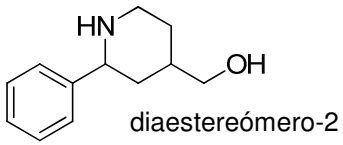


diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1.** MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediario 2-8:

(±)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2)



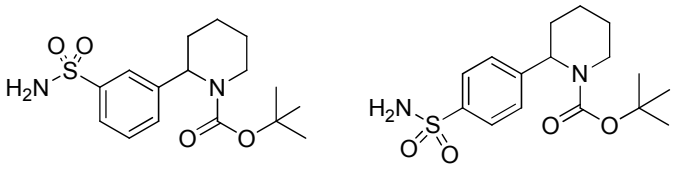
diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(hidroximetil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del

Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediario 2-9:

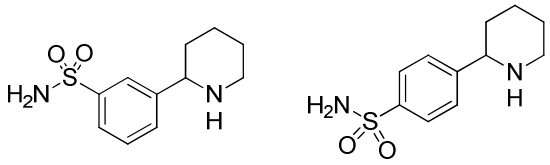
Intermediario 2-9-A; (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y (±)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A 0°C, se agregó por goteo ácido cloro-sulfónico (0.536 mililitros, 8.00 milimoles) a la (±)-2-fenil-piperidina (0.322 gramos, 2 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó entonces por goteo NH_3 7N en metanol (MeOH) (30 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se suspendió en CH_3CN (20 mililitros). A la mezcla se agregaron Boc_2O (1.393 mililitros, 6.00 milimoles), y DMAP (200 miligramos, 1.64 milimoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en H_2O, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 2/8), para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de los regioisómeros, los cuales se utilizaron en la siguiente

reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 339.4 (M-H).

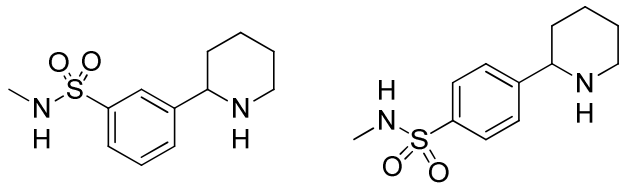
Intermediario 2-9; (±)-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida, y (±)-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida



Los compuestos del título (una mezcla de regioisómeros) se prepararon a partir de una mezcla del (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

Intermediario 2-10:

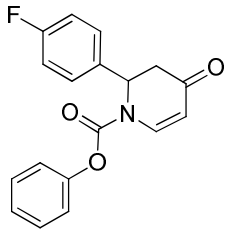
(±)-*N*-metil-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (±)-*N*-metil-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida



Los compuestos del título (como una mezcla de los regioisómeros) se sintetizaron de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-9** utilizando $MeNH_2$ al 33 por ciento en EtOH en lugar de amoníaco 7N en metanol (MeOH). MS (ESI+) *m/z* 255.3 (M+H).

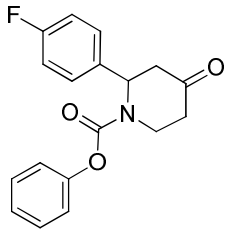
Intermediario 2-11:

Intermediario 2-11-A; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo



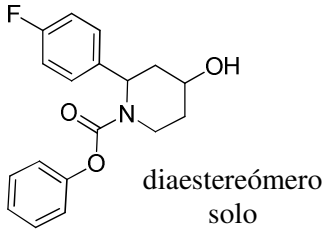
A una solución de 4-metoxi-piridina (1.1 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a -40°C, se le agregó bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) (1M, 11 mililitros, 11 milimoles), seguido por cloroformato de fenilo (1.566 gramos, 10.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) por goteo. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La reacción entonces se apagó con HCl al 10 por ciento (30 mililitros), y toda la mezcla se agitó durante 0.5 horas. La reacción se diluyó con salmuera y EtOAc, y la capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediario 2-11-B; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de fenilo



Una solución del (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-A** (1.090 gramos, 3.5 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 por ciento cartucho a 10 bar en un H-cube®. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 314.3 (M+H).

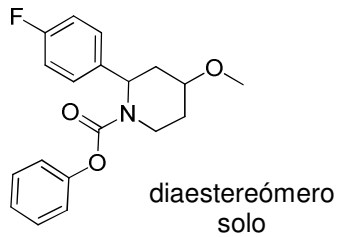
Intermediario 2-11-C; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo



A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de (±)-fenilo, el intermediario **2-11-B** (1.1 gramos, 3.51 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $NaBH_4$ (0.266 gramos, 7.02 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla

se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con salmuera, y entonces se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 316.4 (M+H).

Intermediario 2-11-D; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo

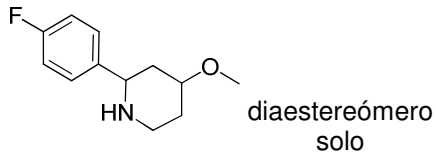


diaestereómero solo

A una solución del (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-C** (1.37 gramos, 4.34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se le agregó NaH (0.261 gramos, 6.52 milimoles). La mezcla de reacción se agitó luego durante 0.25 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó entonces yoduro de metilo (0.407 mililitros, 6.52 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice

(heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaestereómero. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 4.04, 12.22, 13.42 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 -2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 -1.98 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 330.4 (M+H).

Intermediario 2-11; (±)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidina

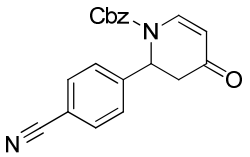


diaestereómero solo

A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-D** (290 miligramos, 0.88 milimoles) en *i*PrOH (4 mililitros), se le agregó KOH (400 miligramos). La reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 210.3 (M+H).

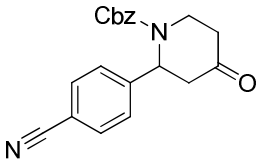
Intermediario 2-12:

Intermediario 2-12-A; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo



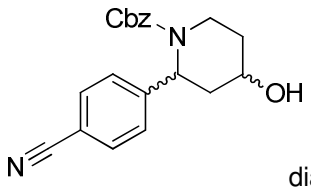
A una solución de 4-bromo-benzonitrilo (17 gramos, 93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó por goteo una solución de complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropil-magnesio (1.3M en tetrahidrofurano (THF), 70 mililitros, 91 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (300 mililitros), y entonces se enfrió a -5°C. A la mezcla se le agregó entonces 4-metoxi-piridina (8.37 mililitros, 82 milimoles), seguida por Cbz-Cl (12 mililitros, 84 milimoles), mientras que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 0°C. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se apagó con HCl acuoso 5M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces con H_2O dos veces, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El extracto entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo resultante entonces se trituró con Et_2O (aproximadamente 100 mililitros). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 333.3 (M+H).

Intermediario 2-12-B; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo



Una suspensión del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-A** (13 gramos, 39.1 milimoles), y zinc (5 gramos, 76 milimoles) en AcOH (50 mililitros) se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con Et_2O. El filtrado se diluyó con Et_2O. La capa de Et_2O se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (dos veces), H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 335.3 (M+H).

Intermediario 2-12-C; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica)

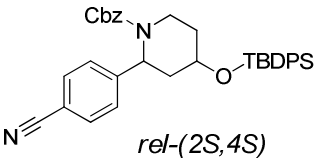


mezcla diaestereomérica

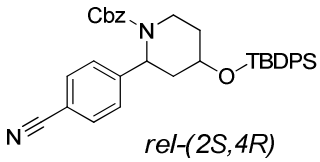
A una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (8 gramos, 23.93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $LiBH_4$ en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros, 40.0 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura

ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 337.3 (M+H).

Intermediario 2-12-D; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y (±)-*rel*-(2*S*, 4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)



rel-(2S,4R)

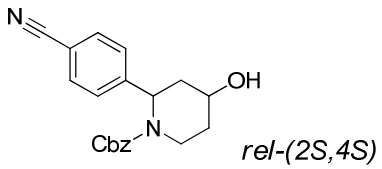
A una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-12-C** (8.04 gramos, 23.9 milimoles) en *N*,*N*-dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (5 gramos, 73.4 milimoles), y TBDPS-Cl (8.5 mililitros, 33.1 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20.5 horas. La reacción entonces se apagó con metanol. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación

instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 86/14), para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y el (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo.

(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, J = 4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 -2.30 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, J = 5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, J = 6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, J = 3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 -2.41 (m, 1H), 2.01 -2.08 (m, 1H), 1.47 -1.56 (m, 1H), 1.35 -1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H).

Intermediario 2-12-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo

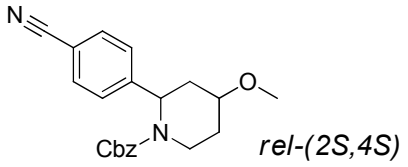


rel-(2S,4S)

A una solución de TBAF en tetrahidrofurano (THF) (1M, 20 mililitros, 20 milimoles), se le agregó el (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-

difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-D** (3.5 gramos, 6.09 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se diluyó con Et_2O. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, J = 5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 -1.84 (m, 2H), 1.31 -1.44 (m, 1H).

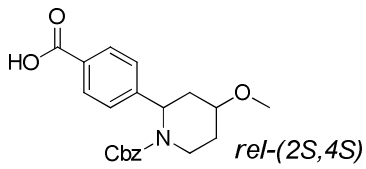
Intermediario 2-12-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.4 (M+H).

Intermediario 2-12-G; (±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico

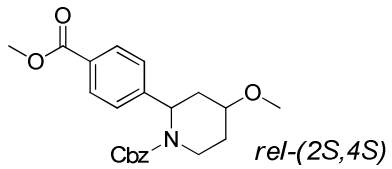


rel-(2S,4S)

Una mezcla del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-

piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-F** (9 gramos, 14.38 milimoles), e hidrato de $Ba(OH)_2$ (16 gramos, 57.3 milimoles) en *i*PrOH/H_2O (15 mililitros/50 mililitros) se agitó a 80°C durante 15 horas, y entonces a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado entonces se acidificó mediante HCl acuoso 5M (a un pH de aproximadamente 3). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 370.3 (M+H).

Intermediario 2-12-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

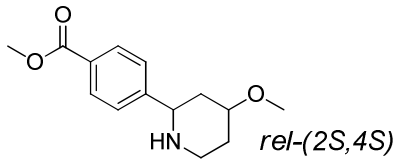


rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-12-G** (10 gramos, 15.16 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), se le agregó HCl en MeOH, el cual se preparó mediante la adición de $SOCl_2$ (6 mililitros, 82 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros). La mezcla se agitó luego a 40°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento (dos veces), H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

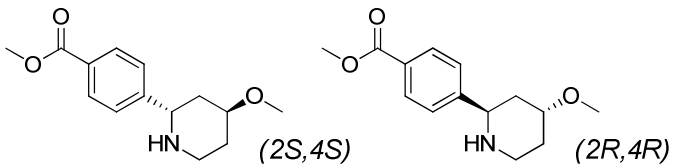
Intermediario 2-12; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



rel-(2S,4S)

Una mezcla del *rel*-(2*S*,4*S*)-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-H** (6 gramos, 15.65 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (1 gramos, 15.65 milimoles) en metanol (MeOH) (30 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 2 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 250.3 (M+H).

Intermediario 2-12b; (+)-4-(((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo y (-)-4-(((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo



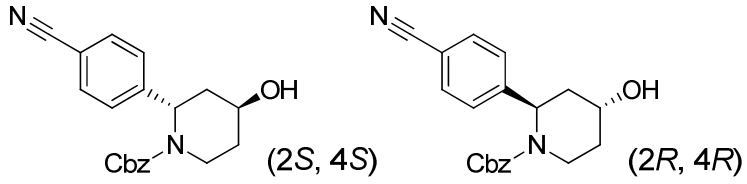
(2S,4S) *(2R,4R)*

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(rel-(2S,4S)(4-

metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo, el intermediario **2-12**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AS-H CHIRALPAK® con el 5 por ciento (MeOH con NH_4OH 5 mM) en CO_2 para dar el (+)-4-((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico 1, t_r = 2.8 minutos), y el (-)-4-((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico 2, t_r = 4.1 minutos). La estereoquímica absoluta del (+)-4-((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se confirmó mediante difracción de rayos-X de un solo cristal.

Intermediario 2-13:

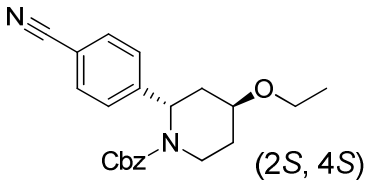
Intermediario 2-13-A; (-)(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



La resolución de los enantiómeros del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E,** se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con del 25 por ciento (MeOH con NH_4OH 5 mM) en CO_2 para dar el (+)(2*R*,4*R*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (pico-1, t_r = 2.8 minutos), y el (-)(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (pico-2, t_r = 4.5 minutos).

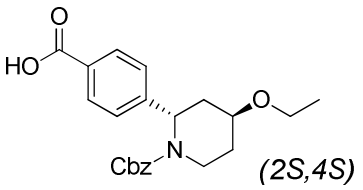
Intermediario 2-13-B; (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-

carboxilato de bencilo



A una solución del (-)(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-A** (2 gramos, 5.95 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) a 0°C, se le agregó EtI (1 mililitro, 12.37 milimoles), seguido por NaH (al 60 por ciento en aceite, 400 miligramos, 10 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 15°C durante 1.5 horas. La reacción se apagó con metanol. La mezcla se agitó luego durante 0.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado, y entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, LiCl acuoso 0.5M, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 365.3 (M+H).

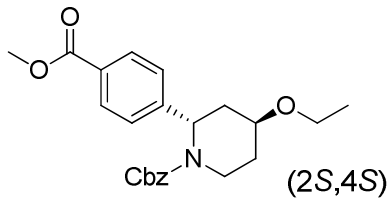
Intermediario 2-13-C; 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico



Una suspensión del (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-B** (2.17 gramos, 5.95

milimoles), y hexahidrato de $Ba(OH)_2$ (6 gramos, 21.5 milimoles) en *i*PrOH/H_2O (15 mililitros/40 mililitros) se agitó a 100°C durante 20 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó entonces con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

Intermediario 2-13-D; (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

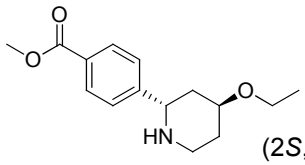


(2*S*,4*S*)

A una solución del 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-13-C** (1.0 gramo, 2.68 milimoles) en tolueno (10 mililitros)/MeOH (3 mililitros), se le agregó $TMSCHN_2$ en Et_2O (3 mililitros, 6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación

instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 66/34), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 398.3 (M+H).

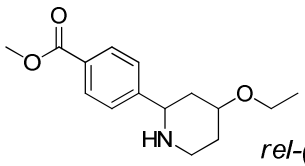
Intermediario 2-13a; 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo:



(2*S*,4*S*)

Una mezcla del (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-D** (1.8 gramos, 4.53 milimoles), y Pd/C (5 por ciento) (200 miligramos, 4.53 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 5 horas. El gas de H_2 se reemplazó por N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 264.3 (M+H).

Intermediario 2-13b; (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



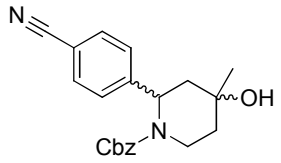
rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el

intermediario **2-12-E**, siguiendo las secuencias de métodos descrita en la síntesis del intermediario **2-13-B**, el intermediario **2-13-C**, y luego el Intermediario **2-13-D**. Datos analíticos; iguales a los del Intermediario **2-13**.

Intermediario 2-14:

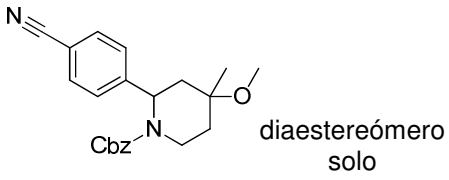
Intermediario 2-14-A; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica)



A una mezcla de $CeCl_3$ (516 miligramos, 2.093 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó MeMgBr (3M en Et_2O) (0.698 mililitros, 2.093 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla a 0°C, se le agregó entonces una solución del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (500 miligramos, 1.495 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado con ácido cítrico al 10 por ciento. La mezcla se extrajo entonces dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2O_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de

sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaesterómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 351.0 (M+H).

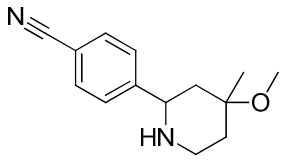
Intermediario 2-14-B; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero)



diaestereómero solo

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-A** (70 miligramos, 0.200 milimoles), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. El producto se caracterizó como sigue; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (aparente, ddd, J = 2.5, 5.0, 13.4 Hz, 1H), 3.33 (aparente, dt, J = 3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (aparente, td, J = 2.3, 14.6 Hz, 1H), 1.54 (aparente, dt, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.32 -1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H).

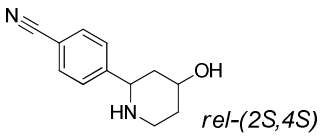
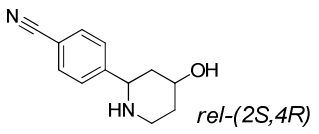
Intermediario 2-14; (±)-4-(4-metoxi-4-metil-piperidin-2-il)-benzonitrilo (un solo diaestereómero)

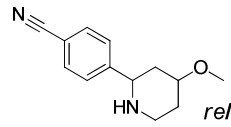
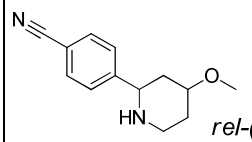
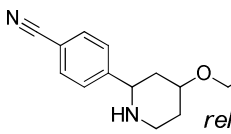
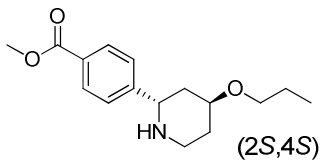
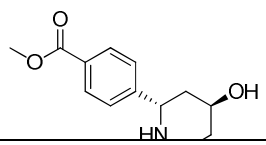


diaestereómero solo

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 231.0 (M+H).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

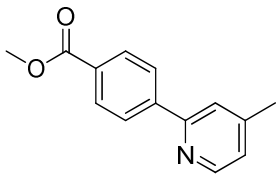
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (ESI+) (*m/z*)**
2-15-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-E**	203.3 (M+H)
2-15-2	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-12-D**	203.3 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (ESI+) (*m/z*)
2-15-3	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-F**	217.3 (M+H)
2-15-4	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isómero in **Intermediario 2-12-D**	217.3 (M+H)
2-15-5	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 2-12-E**	231.4 (M+H)
2-15-6	 (2*S*,4*S*)	4-((2*S*,4*S*)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo / (2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-13-A**	278.4 (M+H)
2-15-7		4-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	236.3 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico	MS (ESI+) (*m/z*)
		Material de partida	
		(2*S*,4*S*)-isómero en **Intermediario 2-13-A**	

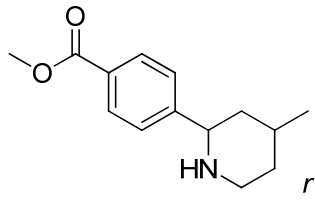
Intermediario 2-16:

Intermediario 2-16-A; 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo



A una suspensión de la 2-cloro-4-metil-piridina (5 gramos, 39.2 milimoles), y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico (8 gramos, 44.5 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 acuoso 2M (30 mililitros), seguido por aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (4 gramos, 4.90 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 17 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con Et_2O, y entonces se separó. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 228.1 (M+H).

Intermediario 2-16; 4-(rel-(2S,4R)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo

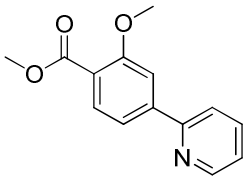


rel-(2S,4R)

Una mezcla del 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16-A** (3 gramos, 13.20 milimoles), y PtO_2 (500 miligramos, 13.20 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros)/HCl 1M en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (50 psi (3.5 kg/cm^2)) durante 20 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol (MeOH), y se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en CH_2Cl_2, y luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (Et_3N al 0.5 por ciento en CH_2Cl_2/MeOH = 1/0 a 95/5), para proporcionar el compuesto del título aislado como un solo diaestereómero. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 -2.83 (m, 1H), 1.80 -1.87 (m, 1H), 1.64 -1.76 (m, 2H), 1.12 -1.27 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.36 Hz, 3H), MS (ESI+) *m/z* 234.3 (M+H).

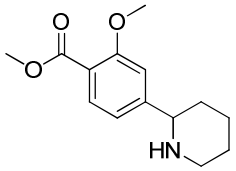
Intermediario 2-17:

Intermediario 2-17-A; 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo



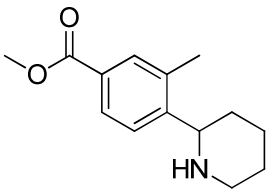
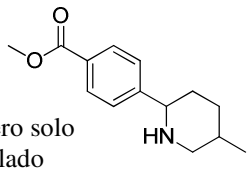
Una mezcla del 4-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo (1 gramo, 4.07 milimoles), 2-(tributil-estanil)-piridina (1.84 gramos, 5.01 milimoles), CuI (155 miligramos, 0.81 milimoles), y $Pd(PPh_3)_4$ (235 miligramos, 0.203 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 244.1 (M+H).

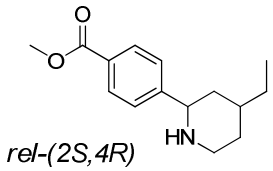
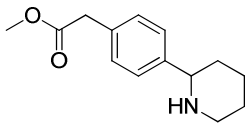
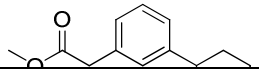
Intermediario 2-17; (±)-2-metoxi-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo

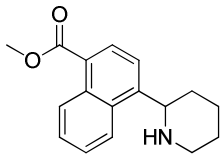


El compuesto del título se sintetizó a partir del 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-17-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-16**. (APCI+) 250.2 (M+H).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

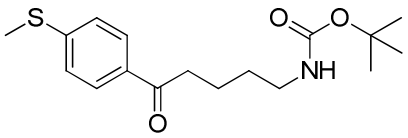
Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
2-18-1		(±)-3-metil-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo 4-bromo-3-metil-benzoato de metilo y 2-(tributil-estanil)-piridina	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-2	 isómero solo aislado	(±)-4-(5-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (un solo diaestereómero) ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico y 2-bromo-5-metil-piridina	(APCI+) 234.0 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
2-18-3	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo 2-bromo-4-etil-piridina y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico	(ESI+) 248.2 (M+H)
2-18-4		(±)-2-(4-(piperidin-2-il)-fenilo) acetato de metilo 2-bromo-piridina y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	(APCI+) 234.1 (M+H)
2-18-5		(±)-2-(3-(piperidin-	(APCI+)

Intermediario	Estructura	Nombre químico / Materiales de partida	MS (*m/z*)
		2-il)-fenilo) acetato de metilo	234.0 (M+H)
		2-bromo-piridina y 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	
2-18-6		(±)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo	(APCI+) 270.1 (M+H)
		2-bromo-piridina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftoato de metilo	

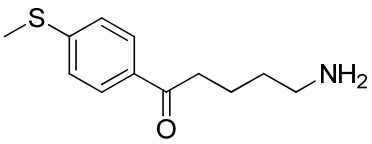
Intermediario 2-19:

Intermediario 2-19-A; (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución del 2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 85908-96-9, 4.98 gramos, 25 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (75 mililitros) a -78°C bajo nitrógeno, se le agregó lentamente bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio 0.5 N en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros, 25 milimoles) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 horas, y entonces la reacción se apagó con metanol y $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 322.3 (M-H).

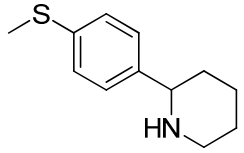
Intermediario 2-19-B; 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona



El compuesto del título se preparó a partir del (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-19-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS

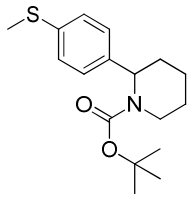
(ESI+) *m/z* 224.2 (M+H).

Intermediario 2-19-C; (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina



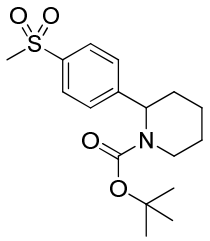
A la suspensión de la 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona, el intermediario **2-19-B** (3.9 gramos, 15 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó lentamente $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (12.79 mililitros, 45.0 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se calentó a 85°C durante 2.5 horas, y luego se enfrió a 0°C. A la mezcla se le agregó entonces una suspensión de $NaBH_4$ (2.27 gramos, 60 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros) por goteo. Después de terminarse la adición, a la mezcla se le agregaron sucesivamente H_2O, CH_2Cl_2, y Celite®. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. La capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 208.3 (M+H).

Intermediario 2-19-D; (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución de la (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina, el intermediario **2-19-C** (3 gramos, 14.47 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros), se le agregaron Boc_2O (4.03 mililitros, 17.36 milimoles), y DMAP (0.088 gramos, 0.723 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 0.5 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 308.4 (M+H).

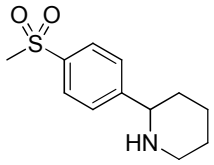
Intermediario 2-19-E; (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del (±)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-D** (307 miligramos, 1 milimol) en EtOH (5 mililitros) a 0°C, se le agregó lentamente una mezcla de tetrahidrato de molibdato de amonio (371 miligramos, 0.300 milimoles), y H_2O_2 al 50 por ciento en H_2O (1.4 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2, y luego se apagó con $Na_2S_2O_3$. La mezcla se dividió. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se

concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 340.4 (M+H).

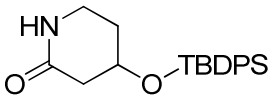
Intermediario 2-19; (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidina



El compuesto del título se preparó a partir del (±)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 240.3 (M+H).

Intermediario 2-20:

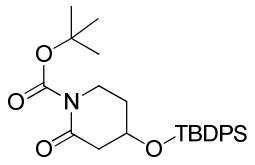
Intermediario 2-20-A; (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona



A una solución de la (±)-4-hidroxi-piperidin-2-ona (7.5 gramos, 65.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (6 gramos, 88 milimoles), y TBDPS-Cl (22 mililitros, 86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el

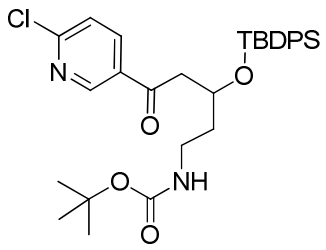
compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 354.3 (M+H).

Intermediario 2-20-B; (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



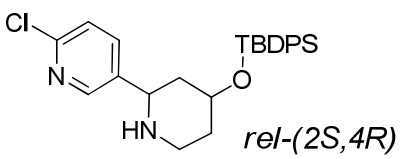
A una solución de la (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona, el intermediario **2-20-A** (23 gramos, 65 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc_2O (21.28 mililitros, 92 milimoles), y Et_3N (13 mililitros, 94 milimoles), seguidos por DMAP (0.2 gramos, 1.637 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 77/23), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 454.4 (M+H).

Intermediario 2-20-C; (±)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución de la 2-cloro-5-yodo-piridina (14 gramos, 58.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) a 0°C, se le agregó complejo de cloruro de litio/cloruro de isopropil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) (1.3 M, 45 mililitros, 58.5 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. A una solución del (±)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-20-B** (20 gramos, 44.1 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) a -78°C, se le agregó la mezcla anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante 10 minutos. La mezcla se calentó entonces a 0°C, y entonces se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con MeOH, seguido por $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 567.2, 569.19 (M+H).

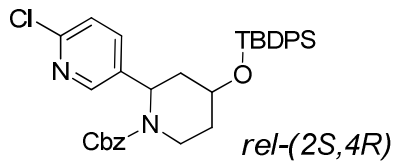
Intermediario 2-20-D; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina



rel-(2S,4R)

A una solución del (±)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-20-C** (25 gramos, 44.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (200 mililitros) a 0°C, se le agregó 2,6-lutidina (10 mililitros, 86 milimoles), seguida por TMSOTf (15 mililitros, 83 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de 2,6-lutidina (6 mililitros, 51.5 milimoles), seguida por TMSOTf (6 mililitros, 33.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción a 0°C entonces se apagó con metanol (50 mililitros). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas. A la mezcla se le agregó entonces $NaBH_4$ (3 gramos, 79 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para dar el compuesto del título como un solo diaestereómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.1 (M+H).

Intermediario 2-20-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

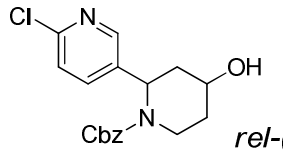


rel-(2S,4R)

A una solución de la (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina, el intermediario **2-20-D** (19.85

gramos, 44 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) a 0°C, se le agregó Et_3N (10 mililitros, 72.1 milimoles), seguido por Cbz-Cl (10 mililitros, 70.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con NH_4OH 1M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 595.3, 587.2 (M+H).

Intermediario 2-20-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo

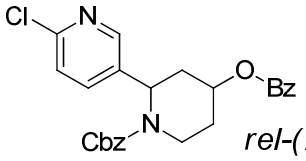


rel-(2S,4R)

A una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-E** (25.7 gramos, 44 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros), se le agregó una solución de HCl en MeOH, la cual se preparó mediante $SOCl_2$ (6.5 mililitros, 89 milimoles), y metanol (MeOH) (100 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces durante 2 horas a 40°C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc = 61/39 a 25/75), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 347.2, 349.0 (M+H).

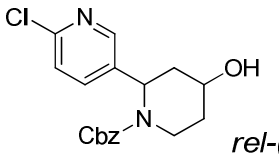
Intermediario 2-20-G; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-F** (7 gramos, 20.18 milimoles), ácido benzoico (4.2 gramos, 34.4 milimoles), y PPh_3 (8 gramos, 30.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) a 0°C, se le agregó DEAD (4.2 mililitros, 26.5 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con metanol. La mezcla entonces se absorbió sobre gel de sílice, la cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 por ciento en CH_2Cl_2) = 1/0 a 3/7], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.0 (M+H).

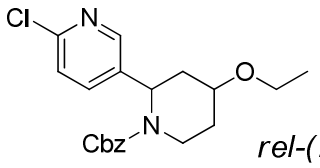
Intermediario 2-20-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

Una suspensión del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-G** (9.02 gramos, 20 milimoles), y K_2CO_3 (5 gramos, 36.2 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros) se agitó a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, J = 4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 2.75 -2.85 (m, 1H), 2.43 -2.50 (m, 1H), 1.69 -1.85 (m, 2H), 1.31 -1.43 (m, 1H).

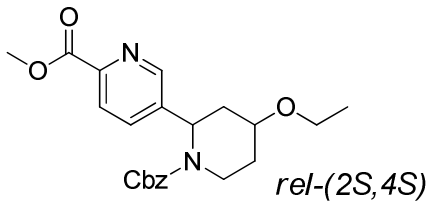
Intermediario 2-20-I; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo



rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-H**, utilizando EtI en lugar de MeI de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 375.1, 377.4 (M+H).

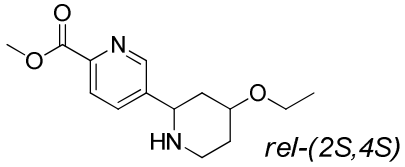
Intermediario 2-20-J; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo



rel-(2S,4S)

Una solución del (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-I** (1.8 gramos, 4.80 milimoles), y Et_3N (1.2 mililitros, 8.66 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros), se roció con gas de CO durante 5 minutos en un frasco. Se agregaron a la mezcla (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles) y $PdCl_2$ (100 miligramos, 0.564 milimoles), y el frasco se tapó bajo una atmósfera de CO. La mezcla entonces se agitó a 100 °C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles), seguida por $PdCl_2$ (100 miligramos, 0.564 milimoles). El frasco se llenó con gas de CO. La mezcla entonces se agitó a 120 °C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 55/45), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 399.2 (M+H).

Intermediario 2-20; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo

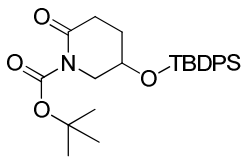


rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo, el intermediario **2-20-J**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 265.1 (M+H).

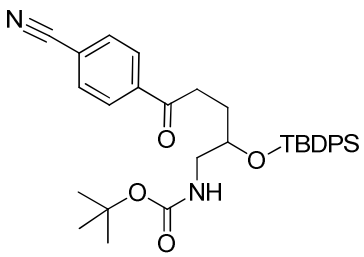
Intermediario 2-21:

Intermediario 2-21-A; (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



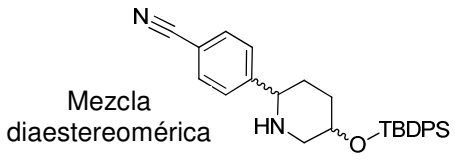
El compuesto del título se sintetizó a partir de la (±)-5-hidroxi-piperidin-2-ona (CAS: 19365-07-2) siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-20-A** y luego del Intermediario **2-20-B**. MS (ESI+) *m/z* 454.3 (M+H).

Intermediario 2-21-B; (±)-(2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



A una solución del complejo de *i*PrMgCl-LiCl en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros, 19.50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros) a -78°C, se le agregó una solución de 4-bromo-benzonitrilo (4 gramos, 21.98 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A una solución del (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-21-A** (6 gramos, 13.23 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros) a -78°C, se le agregó la mezcla de reacción anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante 10 minutos, y entonces a 0°C durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con MeOH, seguido por $KHSO_4$ acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 557.4 (M+H).

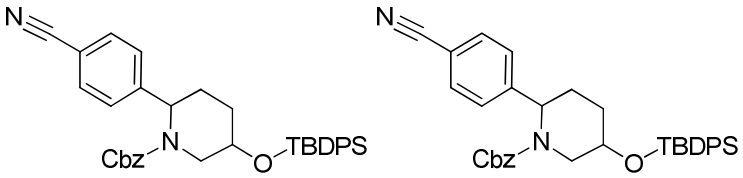
Intermediario 2-21-C; (±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo (mezcla diaestereomérica)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-(2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo,

el intermediario **2-21-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-D**. MS (ESI+) *m/z* 441.1 (M+H).

Intermediario 2-21-D; (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1); y **(±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-2).



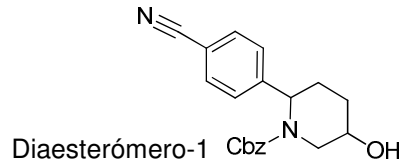
Diaesterómero-1 Diaesterómero-2

A una solución del (±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-21-C** (5.77 gramos, 13 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) a 0°C, se le agregó Et_3N (5 mililitros, 36.1 milimoles), seguido por Cbz-Cl (5 mililitros, 35.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2.5 horas. La reacción se apagó con NH_4OH al 28 por ciento. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 87/13) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1); y el (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d, J = 2.00 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 4.89 - 5.01(m, 1H), 4.04 (br. d, J = 13.90 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd, J = 1.47, 14.06 Hz, 1H), 2.53 -2.64 (m, 1H), 2.12 -2.21 (m, 1H), 1.58 -1.68 (m, 1H), 1.36 -1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

(Diaestereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H), 7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, J = 10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 1.70 -1.83 (m, 2H), 1.30 -1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

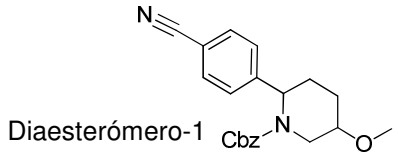
Intermediario 2-21-E; (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1)



Diaesterómero-1

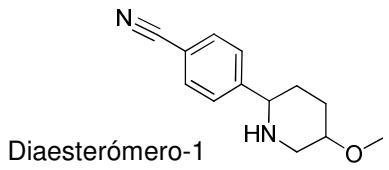
El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E.** MS (ESI+) *m/z* 337.1 (M+H).

Intermediario 2-21-F; (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.2 (M+H).

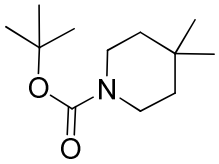
Intermediario 2-21; (±)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo (diaestereómero-1)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-F**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+) *m/z* 217.1 (M+H).

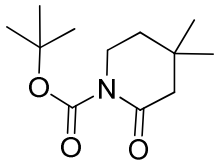
Intermediario 2-22:

Intermediario 2-22-A; 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del clorhidrato de 4,4-dimetil-piperidina (6 gramos, 40.1 milimoles), y Boc_2O (12.77 mililitros, 55.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros), se le agregó Et_3N (12 mililitros, 87 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 13 horas. La reacción se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con Et_2O. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con HCl acuoso 1M, $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 -1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

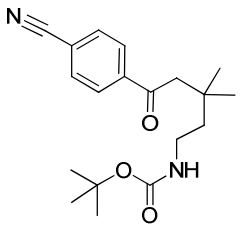
Intermediario 2-22-B; (±)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión del 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-A** (8.5 gramos, 40.0 milimoles), y $NaIO_4$ (13 gramos, 60.8 milimoles) en EtOAc (50 mililitros)/H_2O (100 mililitros), se le agregó $RuCl_3$ (1 gramo, 4.82 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de $NaIO_4$ (8 gramos, 37.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura

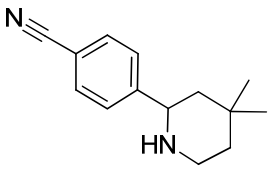
ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O, $Na_2S_2O_3$ al 1 por ciento acuoso, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice. El gel de sílice se enjuagó con Et_2O. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 228.2 (M+H).

Intermediario 2-22-C; (±)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-21-B**. MS (ESI+) *m/z* 331.2 (M+H).

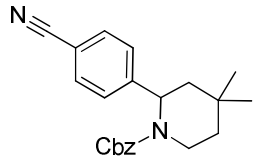
Intermediario 2-22-D; (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a partir del (±)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-22-C,** siguiendo los métodos descritos en

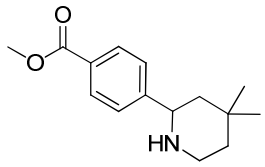
la síntesis del intermediario **2-19-B**, y entonces del Intermediario **2-19-C**. MS (ESI+) *m/z* 215.3 (M+H).

Intermediario 2-22-E; (±)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo



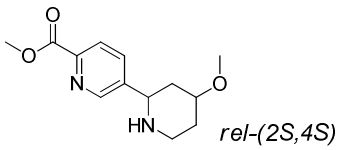
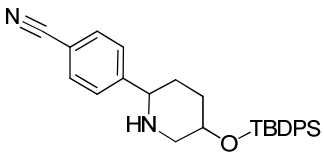
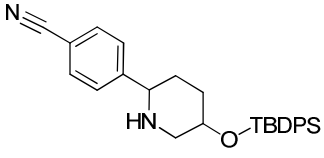
El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **2-22-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-E**. MS (ESI+) *m/z* 349.1 (M+H).

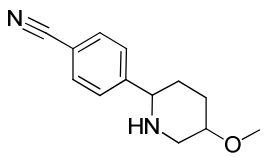
Intermediario 2-22; (±)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-22-E,** siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-13-C**, del intermediario **2-13-D**, y entonces del Intermediario **2-13**. MS (ESI+) *m/z* 248.1 (M+H).

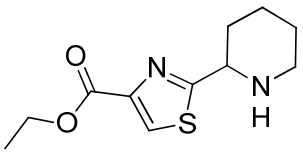
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
2-23-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-ilo) picolinato de metilo **Intermediario 2-20-H**	(ESI+) 251.1 (M+H)
2-23-2	 Diaesterómero-1	(±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi) piperidin-2-il)-benzonitrilo, (diaestereómero-1) Diaestereómero-1 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)
2-23-3	 Diaesterómero-2	(±)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, (diaestereómero-2) Diaestereómero-2 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
2-23-4	 Diaesterómero-2	(±)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo (diaestereómero-2) / Diaestereómero-2 descrito como **Intermediario 2-21-D**	(ESI+) 217.1 (M+H)

Intermediario 2-24:

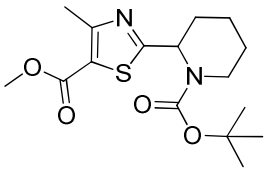
(±)-2-(piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla del (±)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 569348-09-0, 99 miligramos, 0.405 milimoles), y piruvato de bromo-etilo (79 miligramos, 0.405 milimoles) en EtOH (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

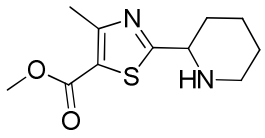
Intermediario 2-25:

Intermediario 2-25-A; (±)-2-(1-(terbut*oxi*-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo



A una solución del (±)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (187 miligramos, 0.765 milimoles) en EtOH (5 mililitros) a 50°C, se le agregó 2-cloro-aceto-acetato de metilo (138 miligramos, 0.918 milimoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (heptano/ EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 340.9 (M+H).

Intermediario 2-25; (±)-4-metil-2-(piperidin-2-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo

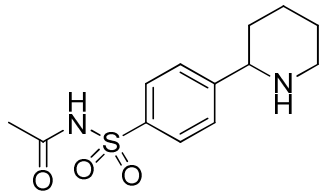


A una solución del (±)-2-(1-(terbut*oxi*-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo, el intermediario **2-25-A** (115 miligramos, 0.338 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se le agregó

ácido trifluoro-acético (TFA). Toda la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 240.9 (M+H).

Intermediario 2-26:

(±)-*N*-((4-(piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida



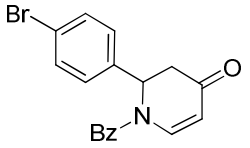
A una solución de una mezcla del (±)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (±)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A** (0.11 gramos, 0.25 milimoles) en CH_2Cl_2 (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó Et_3N (0.14 mililitros, 0.97 milimoles), seguido por Ac_2O (0.09 mililitros, 0.97 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 20 minutos. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

A una solución del residuo en CH_2Cl_2 (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA)

(0.25 mililitros, 3.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 283.1 (M+H).

Intermediario 2-27:

Intermediario 2-27-A; (±)-1-benzoil-2-(4-bromo-fenil)-2,3-dihidro-piridin-4(1*H*)-ona

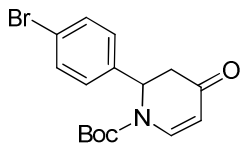


A una suspensión de Mg (1.2 gramos, 50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó yodo (50 miligramos), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 1,4-dibromo-benceno (11.8 gramos, 50 milimoles) en porciones, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, para proporcionar el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF).

A una solución de 4-metoxi-piridina (1.52 gramos, 13.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de benzoílo (1.6 mililitros, 13.9 milimoles), seguido por trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo (3.06 gramos, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se enfrió a -78°C. A la

mezcla a -78°C, se le agregó entonces el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF), y entonces la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla entonces se apagó con HCl 2M (50 mililitros). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea de gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 357.8 (M+H).

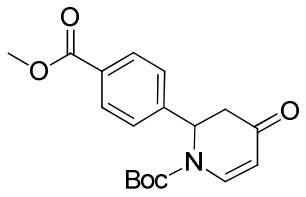
Intermediario 2-27-B; (±)-2-(4-bromo-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del Intermediario **2-27-A** (700 miligramos, 1.97 milimoles), y NaOMe al 25 por ciento en metanol (MeOH) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. Al residuo resultante en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros) se le agregaron Boc_2O (955 miligramos, 4.38 milimoles), y Et_3N (0.5 mililitros, 3.28 milimoles), seguidos por DMAP (130 miligramos, 1.06 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por

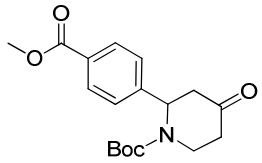
evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 7/3), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 294.9 $(M\text{-}t\text{Bu})^+$.

Intermediario 2-27-C; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo



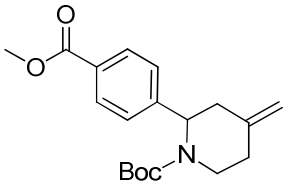
Una mezcla del Intermediario **2-27-B** (7.8 gramos, 22.2 milimoles), iPr_2NEt (10 mililitros, 57.4 milimoles), $Pd(OAc)_2$ (1.2 gramos, milimoles, 5.34 milimoles), y dppp (4.2 gramos, 10.2 milimoles) en DMSO/MeOH (60 mililitros/60 mililitros), se agitó a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de gas de CO (100 psi (7 kg/cm^2)). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se concentró entonces. Al residuo resultante y Et_3N (10 mililitros, 71 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), se le agregó Boc_2O (8 gramos, 36.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), seguido por una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 331.0 (M-H) (ESI+) *m/z* 231.95 $(M\text{-}Boc)^+$.

Intermediario 2-27-D; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



Una mezcla del Intermediario **2-27-C** (4.5 gramos, 13.6 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento, 800 miligramos) en metanol (MeOH) (25 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (40 psi (2.8 kg/cm^2)) durante 2 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2, y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 333.1 (M-H).

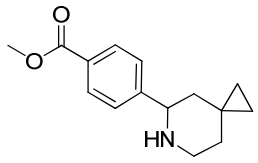
Intermediario 2-27-E; (±)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metilen-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (480 miligramos, 1.34 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) a 0°C, se le agregó KO*t*Bu (153 miligramos, 1.36 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla

se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-D** (300 miligramos, 0.90 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 9/1), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.53 (brd, J = 3.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Intermediario 2-27; (±)-4-(6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoato de metilo

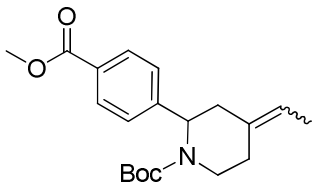


A una solución de dietil-zinc (1M en hexano, 14 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros) a -40°C, se le agregó diyodo-metano (1.1 mililitros, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-E** (1.52 gramos, 4.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla entonces se apagó con H_2O/salmuera. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase

orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M+H).

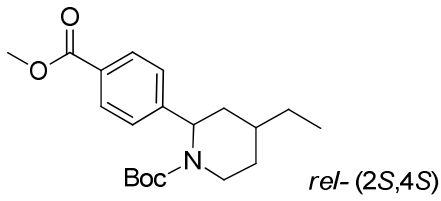
Intermediario 2-28:

Intermediario 2-28-A; (±)-4-etiliden-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del intermediario **2-27-D** (220 miligramos, 0.66 milimoles), y bromuro de etil-trifenil-fosfonio (344 miligramos, 0.92 milimoles) de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-27-E.** MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M-*t*Bu).

Intermediario 2-28-B; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



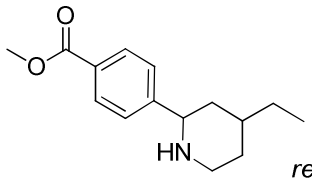
rel-(2*S*,4*S*)

Una mezcla del Intermediario **2-28-A** (110 miligramos, 0.3 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento, 30 miligramos) en metanol (MeOH)

(2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (50 psi (3.5 kg/cm^2)) durante 5 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2, y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/1), para proporcionar el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, J = 14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.1Hz, 3H).

Intermediario 2-28; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



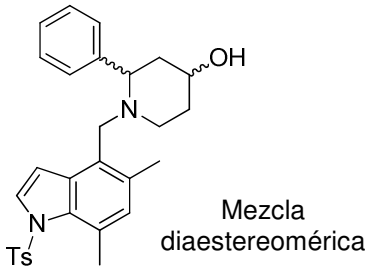
rel-(2S,4S)

A una solución del Intermediario **2-28-B** (40 miligramos, 0.115 milimoles) en CH_2Cl_2/MeOH (1 mililitros/1 mililitros) a 0°C, se le agregó HCl 4M en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla entonces se concentró parcialmente. La mezcla entonces se diluyó con H_2O. La mezcla entonces se hizo básica mediante $NaHCO_3$ (pH de aproximadamente 8). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La

fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J*'=3 Hz, *J*"=7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

Intermediario 3-1:

(±)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica)

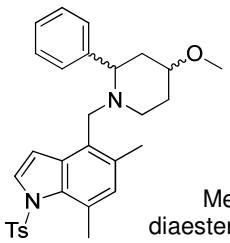
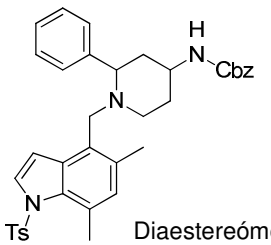


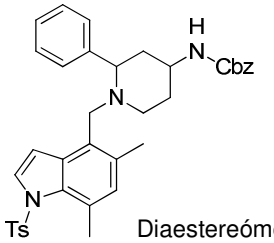
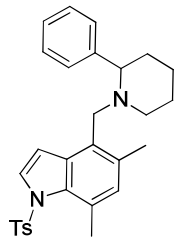
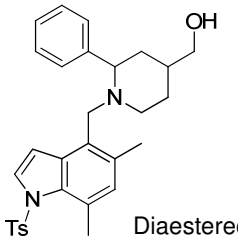
Mezcla diaestereomérica

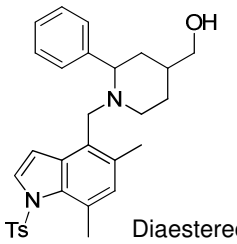
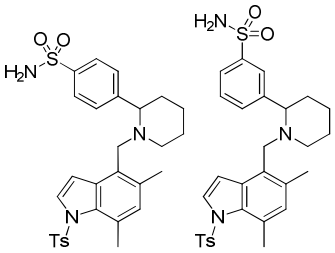
A una solución del (±)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1** (154 miligramos, 0.72 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (350 miligramos, 2.53 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 10 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-6** (170 miligramos, 0.489 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se vertió en H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre K_2CO_3, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía

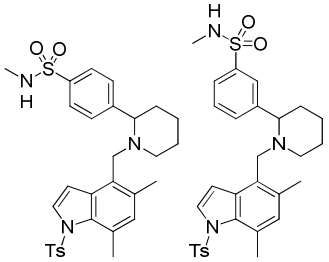
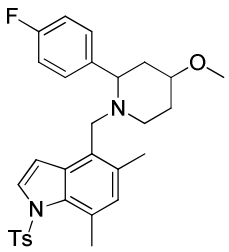
en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc =75/25), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 489.4 (M+H).

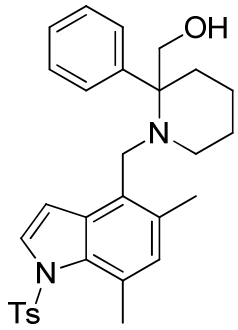
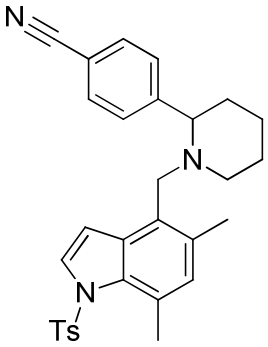
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

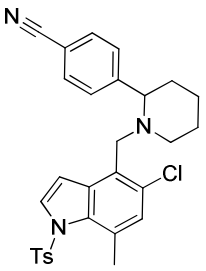
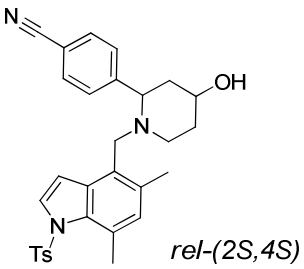
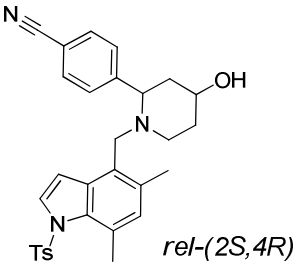
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
3-2-1	 Mezcla diaestereomérica	(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (mezcla diaestereomérica) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-2**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-2	 Diaestereómero-1	(±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 622.6 (M+H)

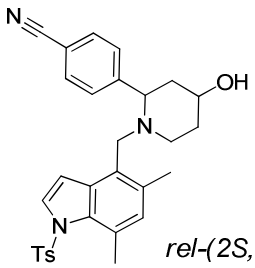
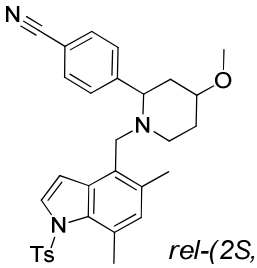
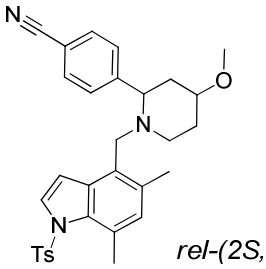
Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-5**	**MS** (*m/z*)
3-2-3	 Diaestereómero-2	(±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-2) **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-6**	(ESI+) 622.6 (M+H)
3-2-4		(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1*H*-indol **Intermediario 1-6** y 2-fenil-piperidina	(ESI+) 473.2 (M+H)
3-2-5	 Diaestereómero-1	(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)	(ESI+) 503.5 (M+H)

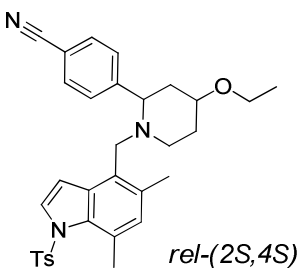
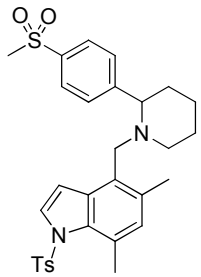
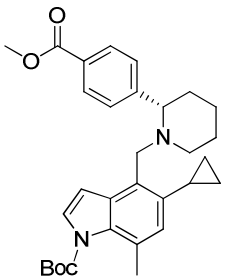
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-6	 Diaestereómero-2	(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-7**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-7	 (Mezcla de regioisómeros)	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida (mezcla de regioisómeros) / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-8**	(ESI+) 552.4 (M+H)

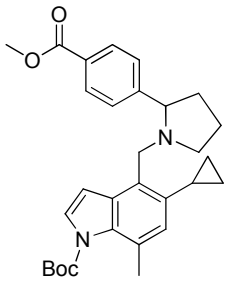
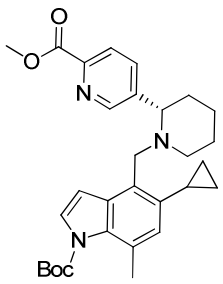
Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida Intermediario 1-6 e Intermediario 2-9	MS (*m/z*)
3-2-8	 (Mezcla de regioisómeros)	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida y (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-10**	(ESI+) 566.6 (M+H)
3-2-9		(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-11**	(ESI+) 521.5 (M+H)

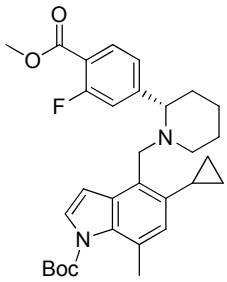
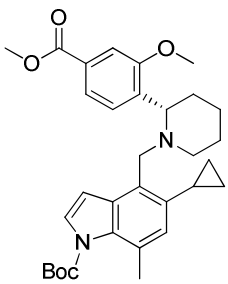
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-10		(±)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	(ESI+) 503.3 (M+H)
		Intermediario 1-6 y (2-fenil-piperidin-2-il)-metanol (CAS: 161499-35-0)	
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 498.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo (CAS: 1203685-85-1)	

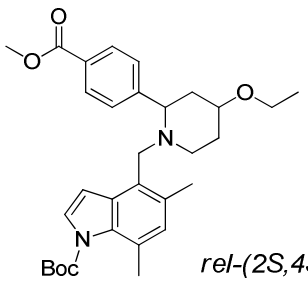
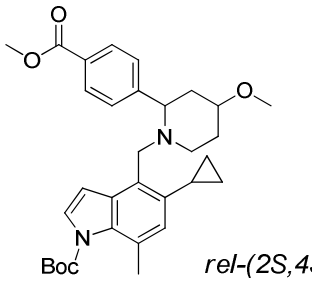
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-12		(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-9** y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 518.4, 520.4 (M+H)
3-2-13	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-1**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)

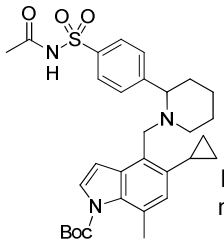
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-15	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-3**	(ESI+) 528.5 (M+H)
3-2-16	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-4**	(ESI+) 528.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-17	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-15-5**	(ESI+) 542.5 (M+H)
3-2-18		(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1*H*-indol / **Intermediario 1-6** e **Intermediario 2-19**	(ESI+) 551.5 (M+H)
3-2-19		5-ciclopropil-4-((4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de (*S*)-*terbutil*o	(ESI+) 503.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y HCl de (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1391547-09-3)	
3-2-20		(±)-5-ciclopropil-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirrolidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 489.5 (M+H)
		Intermediario 1-8 y 4-(pirrolidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 908334-13-4)	
3-2-21		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 504.5 (M+H)

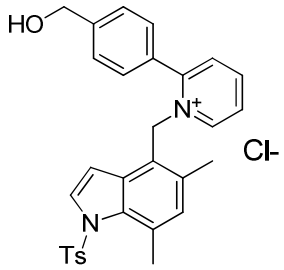
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-5-(2-piperidil)-piridin-2-carboxilato de metilo (CAS: 1213606-12-2)	
3-2-22		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.5 (M+H)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-2-fluoro-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1336571-41-5)	
3-2-23		(*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(2-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 533.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-8 y (*S*)-6-(-2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	
3-2-24	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.6 (M+H)
		Intermediario 1-7 y **Intermediario 2-13b**	
3-2-25	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 533.6 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
3-2-26	 Regioisómero solo aislado	(±)-4-((2-(4-(*N*-acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-8** y **Intermediario 2-12**	(ESI+) 566.3 (M+H)
		Intermediario 1-8 y **Intermediario 2-26**	

Intermediario 3-3:

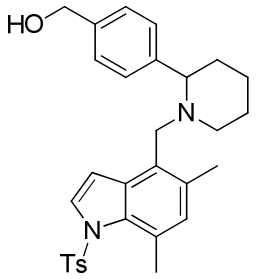
Intermediario 3-3-A; Cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io



A una solución del (4-(piridin-2-il)-fenil)-metanol (CAS: 98061-39-3, 70 miligramos, 0.378 milimoles) en CH_3CN (0.5 mililitros), se le agregó el 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario

1-6 (100 miligramos, 0.287 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 70°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 497.5 $(M)^+$.

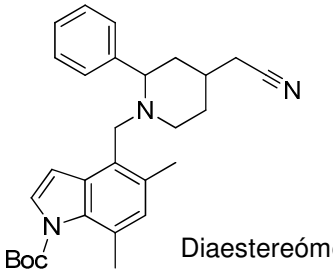
Intermediario 3-3; (±)-(4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol



Una mezcla de cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io, el intermediario **3-3-A**, y PtO_2 (20 miligramos, 0.088 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante aproximadamente 4 horas. El gas de H_2 se reemplazó con N_2. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces, el cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ EtOAc = 4/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 503.5 (M+H).

Intermediario 4-1:

(±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)

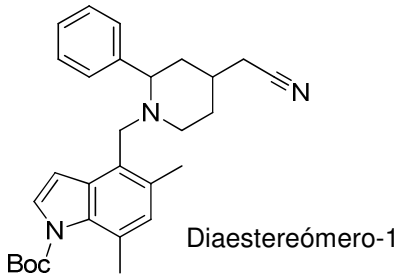


Diaestereómero-1

A una mezcla del (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3** (46.7 miligramos, 0.233 milimoles), y $Ti(OiPr)_4$ (1 mililitro, 3.38 milimoles), se le agregó el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5** (55 miligramos, 0.201 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (aproximadamente 2 mililitros). La mezcla se vertió entonces en una suspensión de $NaBH_4$ (500 miligramos, 13.22 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) a 0°C por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y se agregaron Celite® y H_2O. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin ninguna purificación MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediario 4-2:

(±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)

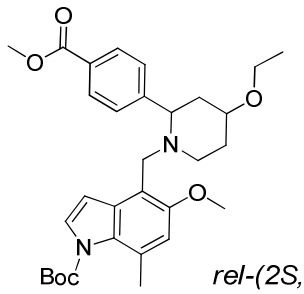


Diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-4**, y el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-2**. MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediario 4-3:

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

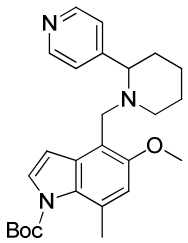
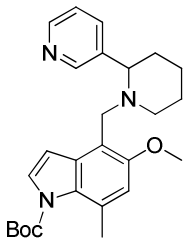


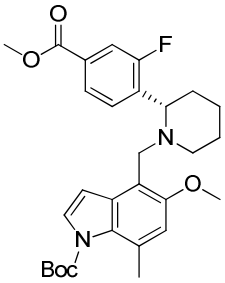
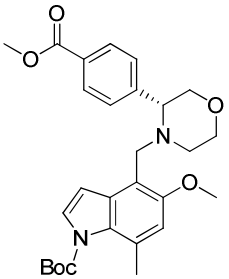
rel-(2S,4S)

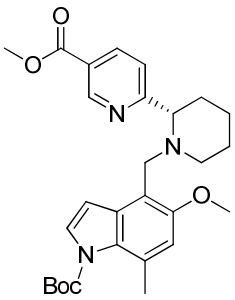
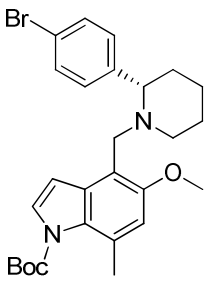
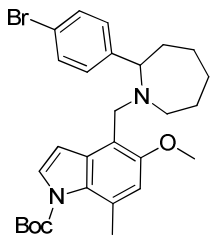
A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13b** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con

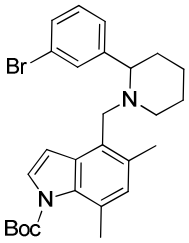
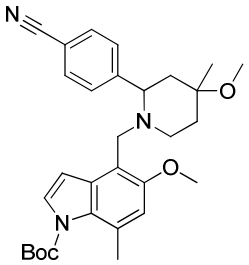
EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 537.4 (M+1).

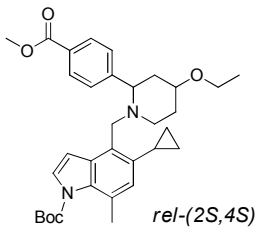
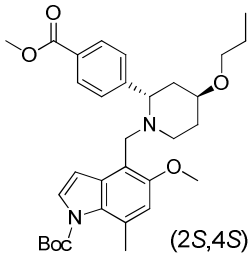
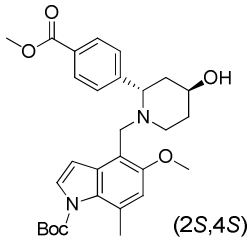
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

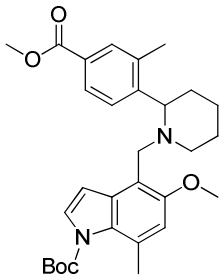
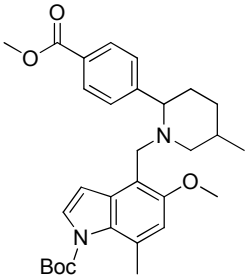
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
4-4-1		(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (±)-2-(4-piridinil)-piperidina (CAS: 143924-51-0)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-2		(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 436.1 (M+H)

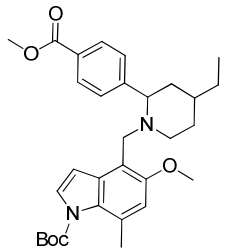
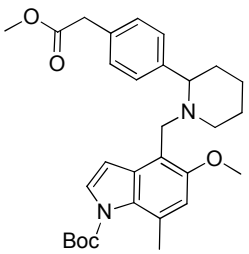
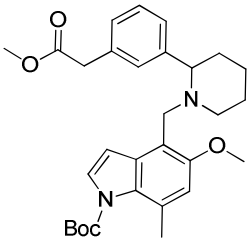
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 y (±)-2-(3-piridinil)-piperidina (CAS: 13078-04-1)	
4-4-3		(*S*)-4-((2-(2-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 511.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 y (*S*)-4-((2-piperidil))-3-fluoro-benzoato de metilo (CAS: 1213320-08-1)	
4-4-4		(*R*)-5-metoxi-4-((3-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-morfolino)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 495.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 y (*R*)-4-(morfolin-3-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213450-66-8)	

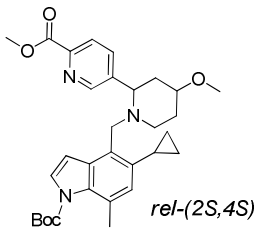
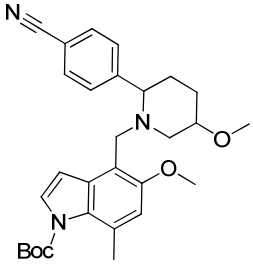
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-5		(*S*)-5-metoxi-4-((2-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (*S*)-6-(2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	(ESI+) 495.2 (M+H)
4-4-6		(*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** y (*S*)-2-(4-bromo-fenil)-piperidina	(APCI+) 513.2, 515.1 (M+H)
4-4-7		(±)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 527.2 (M+H)

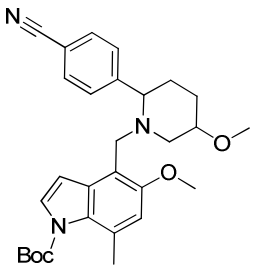
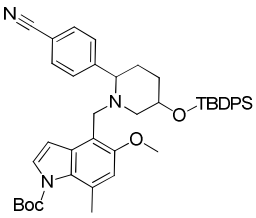
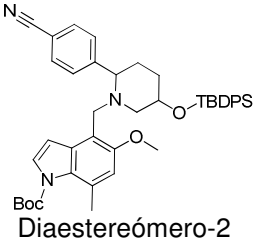
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 y 2-(4-bromo-fenil)-azepano (CAS: 383129-24-6)	
4-4-8		(±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 497.0 (M+H
		Intermediario 1-3 y 2-(3-bromo-fenil)-piperidina (CAS: 383128-74-3)	
4-4-9	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero)	MS (ESI+) *m/z* 504.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-14**	

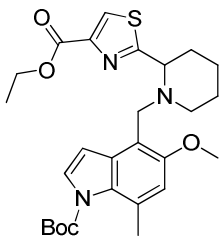
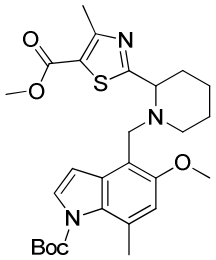
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-10	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-2** e **Intermediario 2-13b**	(ESI+) 547.3 (M+H)
4-4-11	 (2*S*,4*S*)	5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-propoxi-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-15-6**	(ESI+) 551.4 (M+H)
4-4-12	 (2*S*,4*S*)	4-((2*S*,4*S*)(4-hidroxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 509.4 (M+H)

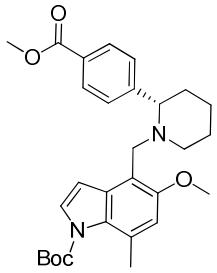
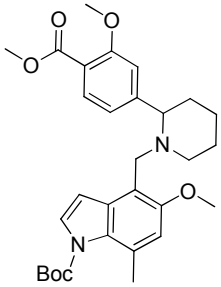
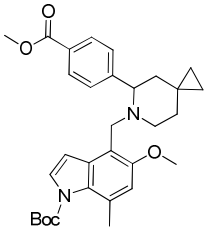
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-13		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-15-7**	(APCI +) 507.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-18-1**	
4-4-14	 Diaestereómero solo	(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-5-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero) **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-2**	(APCI +) 507.4 (M+H)

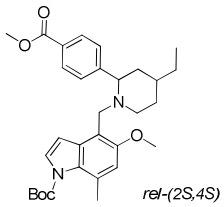
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-15	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-3**	(ESI+) 521.4 (M+H)
4-4-16		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-18-4**	(APCI +) 507.3 (M+1)
4-4-17		(±)-5-metoxi-4-((2-(3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI +) 507.2 (M+1)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-18-5**	
4-4-18	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-ciclopropil-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 534.3 (M+1)
		Intermediario 1-2 e **Intermediario 2-23-1**	
4-4-19	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 490.4 (M+H)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-21**	

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-20	 Diaestereómero-1	(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2) / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-23-4**	(ESI+) 490.0 (M+H)
4-4-21	 Diaestereómero-1	(±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1) / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-23-2**	(ESI+) 714.4 (M+H)
4-4-22	 Diaestereómero-2	(±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)	(ESI+) 714.4 (M+H)

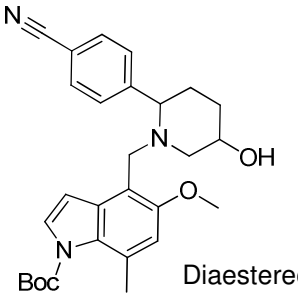
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida / Intermediario 1-3 y Intermediario 2-23-3	MS (*m/z*)
4-4-23		(±)-2-(1-((1-(terbut*oxi*-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-24**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-24		(±)-2-(1-((1-(terbut*oxi*-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo / **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-25**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-25		(*S*)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 493.5 (M+H)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
		**Intermediario 1-3** y (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213455-84-5)	
4-4-26		(±)-5-metoxi-4-((2-(3-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-17**	(ESI+) 523.3 (M+1)
4-4-27		(±)-5-metoxi-4-((5-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3** e **Intermediario 2-27**	(APCI+) 519.1 (M+1)

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
4-4-28	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 521.1 (M+1)
		Intermediario 1-3 e **Intermediario 2-28**	

Intermediario 4-5:

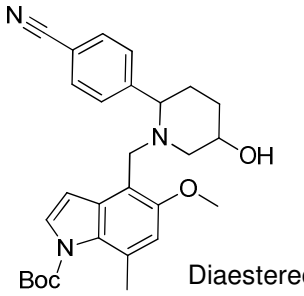
4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de (±)-terbutilo (diaestereómero-1)


Diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-21** (diaestereómero-1), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.4 (M+H).

Intermediario 4-6:

(±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)

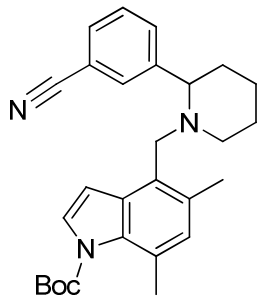


Diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-4-22** (diaestereómero-2), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.3 (M+H).

Intermediario 4-7:

(±)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

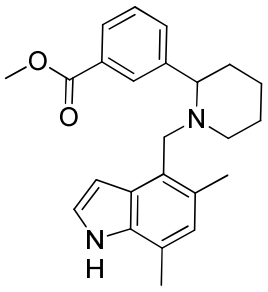


A una solución del (±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-

metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (200 miligramos, 0.402 milimoles), y cianuro de zinc (10.16 miligramos, 0.087 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (50 miligramos, 0.043 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 444.1 (M+H).

Intermediario 4-8:

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

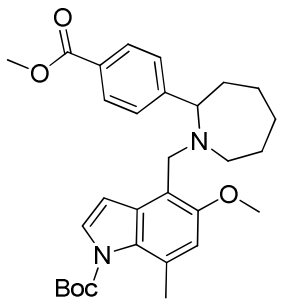


A una solución del (±)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (580 miligramos, 1.166 milimoles), Et_3N (1 mililitro, 7.21 milimoles), y $Pd(OAc)_2$ (52.4 miligramos, 0.233 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (18 mililitros)/MeOH (18 mililitros), se

le agregó 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (192 miligramos, 0.466 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (100 psi (7 kg/cm^2)) durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 377.1 (M+H).

Intermediario 4-9:

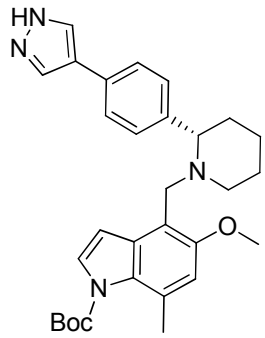
(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-azepan-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-7**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-8**. MS (APCI+) *m/z* 507.2 (M+1).

Intermediario 4-10:

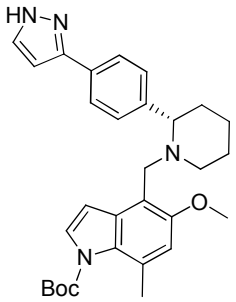
(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una suspensión del (*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6** (153 miligramos, 0.298 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (89 miligramos, 0.46 milimoles), y K_2CO_3 (124 miligramos, 0.9 milimoles) en dioxano (8 mililitros)/H_2O (2 mililitros), se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (30 miligramos, 0.026 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 90°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediario 4-11:

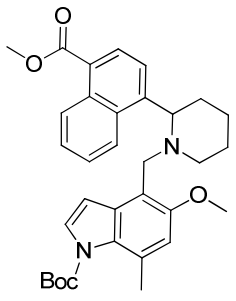
(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (*S*)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6**, y el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-10**. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediario 4-12:

(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-naftalen-1-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

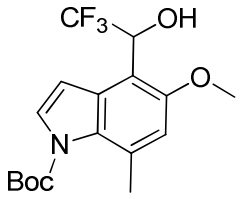


A una solución del 4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-10** (50 miligramos, 0.172 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro cianúrico (63 miligramos,

0.344 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con H_2O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros). A la solución de dimetil-formamida se le agregaron (±)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo, sal de HCl, el intermediario **2-18-6** (79 miligramos, 0.26 milimoles), e *i*Pr_2NEt (0.13 mililitros, 0.777 milimoles), seguidos por yoduro de potasio (21.6 miligramos, 0.13 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 543.2 (M+H).

Intermediario 4-13 e intermediario 4-14:

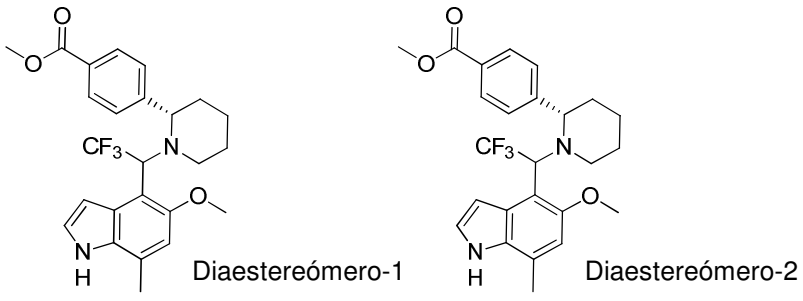
Intermediario 4-13-A; (±)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-

carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.34 gramos, 4.6 milimoles), y trimetil-(trifluoro-metil)-silano (900 miligramos, 4.88 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó TBAF (1M en tetrahidrofurano (THF), 92 microlitros, 0.09 milimoles) a -20°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

Intermediario 4-13; 4-(2*S*)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (diaestereómero-1)**:** e **Intermediario 4-14; 4-(2*S*)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo** (diaestereómero-2)**:**

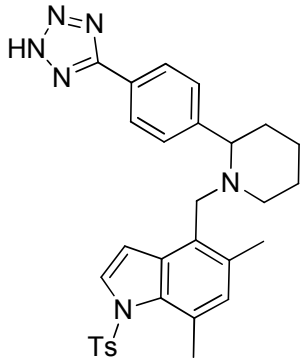


A una solución del (±)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-13-A** (350 miligramos, 0.974 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros) a 0°C, se

le agregó Et_3N (162 microlitros, 1.169 milimoles), seguido por MsCl (91 microlitros, 1.169 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. A una solución del residuo resultante en CH_3CN (5 mililitros), se le agregó Et_3N (1 mililitro, 7.21 milimoles), seguido por (*S*)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (125 miligramos, 0.487 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (fase estacionaria; Xbridge^{MR}C-18: fase móvil; ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 por ciento en H_2O/CH_3CN: gradiente; del 5 por ciento al 90 por ciento de B en 40 minutos) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1, t_r = 23.8 minutos) como el Intermediario **4-13**, MS (APCI-) *m/z* 459.16 (M-H); y el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((S)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2, t_r = 26.1 minutos) como el Intermediario **4-14**, MS (APCI-) *m/z* 459.15 (M-H).

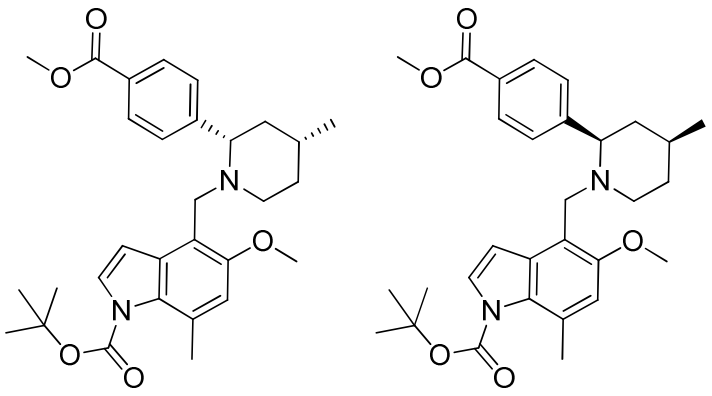
Intermediario 4-15:

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol



Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (80 miligramos, 0.161 milimoles), azida de sodio (15.68 miligramos, 0.241 milimoles), y clorhidrato de trietil-amina (33.2 miligramos, 0.241 milimoles) en cloro-benceno (2 mililitros), se agitó a 110°C durante 1 hora, y entonces a 130°C durante 5 horas. A la mezcla se le agregaron las cantidades adicionales de azida de sodio (29 miligramos), y clorhidrato de trietil-amina (63 miligramos), a temperatura ambiente. La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 3 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con H_2O, y entonces se acidificó con 1 mililitro de AcOH. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y entonces se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 5 por ciento en EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 541.5 (M+H).

Intermediario 5-1:



Intermediario 5-1a; (±)-5-metoxi-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.8 gramos, 6.22 milimoles), y (±)-4-(rel-(2S,4R)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16** (1.2 gramos, 5.14 milimoles) en dicloroetano (15 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 91/1), para proporcionar el compuesto del título. (ESI+) *m/z* 507.1 (M+H).

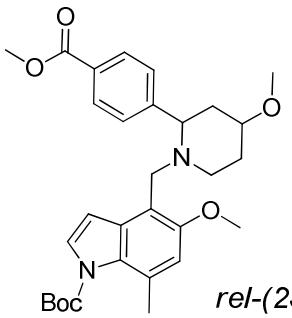
Intermediario 5-1b; 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

de terbutilo y 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-1a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna IA de CHIRALPAK® con el 20 por ciento de *i*PrOH en CO_2 para dar el 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, t_r = 4.1 minutos), y el 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, t_r = 5.8 minutos).

Intermediario 5-2:

Intermediario 5-2a; (±)-5-metoxi-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo

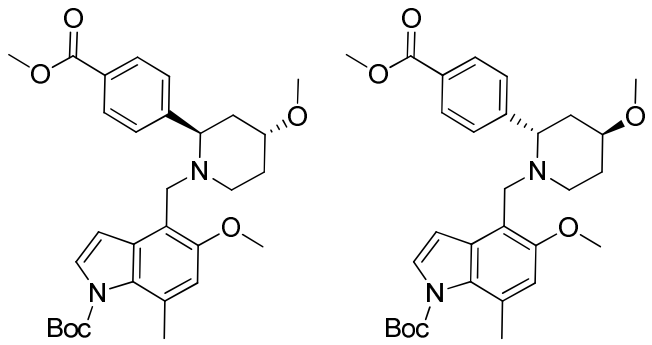


rel-(2S,4S)

A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (120 miligramos, 0.415 milimoles), y el (±)-4-(rel-(2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-12** (100 miligramos, 0.401 milimoles) en

dicloro-etano (2 mililitros), se le agregó $NaB(OAc)_3H$ (400 miligramos, 1.887 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice funcionalizado con amino-propilo (heptano/EtOAc = 94/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 523.4 (M+H).

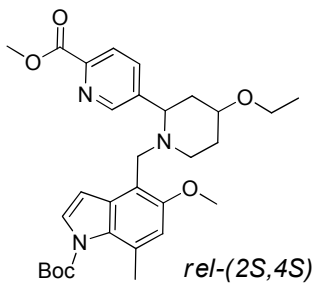
Intermediario 5-2b; 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo y **5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo:**

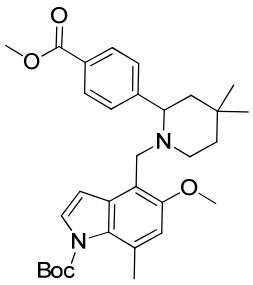


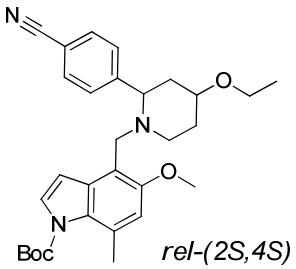
La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-2a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 15 por ciento (NH_4OH 5mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-

indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, t_r = 2.8 minutos), y el 5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, t_r = 5.5 minutos).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente:

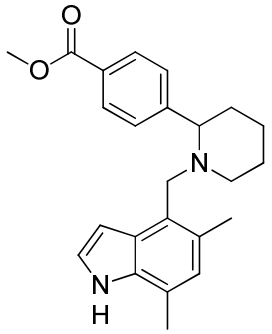
Int.	**Estructura**	**Nombre químico** / **Material de partida**	**MS (*m/z*)**
	Condiciones para la separación de los enantiómeros		
5-3-1a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo / **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-20**	ESI+ 538.0 (M+H)
5-3-1b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-1a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna (R,R) Whelk-		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	O®1 con metanol al 40 por ciento en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 4.9 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 6.0 minutos).		
5-3-2a		(±)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-22**	ESI+ 521.3 (M+H)
5-3-2b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-2a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD CHIRALPAK® con el 20 por ciento (NH_4OH 5mM en		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	MeOH) en CO_2 para proporcionar el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.4 minutos), y el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.4 minutos).		
5-3-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo **Intermediario 1-3 e Intermediario 2-13b**	ESI+ 504.5 (M+H)
5-3-3b	La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-3-3a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con el 20 por ciento (NH_4OH 10mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-		

Int.	Estructura	Nombre químico Material de partida	MS (*m/z*)
	ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.7 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 3.4 minutos).		

Intermediario 6-1:



Intermediario 6-1a; (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (550 miligramos, 1.105 milimoles), y KOH (500 miligramos, 8.91 milimoles) en EtOH (8 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con

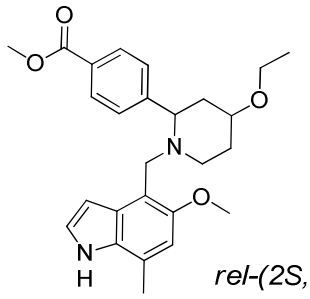
microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno/MeOH (50 mililitros/15 mililitros). A la mezcla a 0°C, se le agregó trimetil-silil-diazometano Et_2O (2M, 5 mililitros, 10 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1.5 horas. La reacción entonces se apagó con ácido acético. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 377.5 (M+H).

Intermediario 6-1b;

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-1a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 por ciento (0.2 por ciento DEA en MeOH) en CO_2 para dar el 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.6 minutos), y el 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.1 minutos).

Intermediario 6-2:

Intermediario 6-2a; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

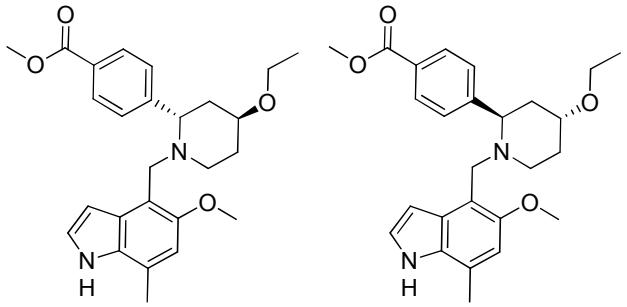


rel-(2S,4S)

Una mezcla del (±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-3** (310 miligramos, 0.578 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), y K_2CO_3 (639 miligramos, 4.62 milimoles), se agitó durante 3 horas bajo condiciones de reflujo, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. Al residuo resultante en tolueno (15 mililitros) y metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregó trimetil-silil-diazometano (2M en Et_2O, 2 mililitros, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.25 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna

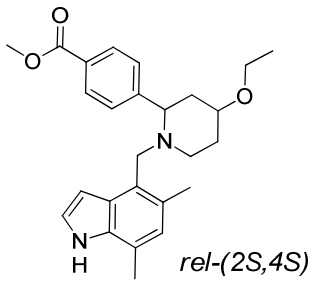
por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/7), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 437.5 (M+H).

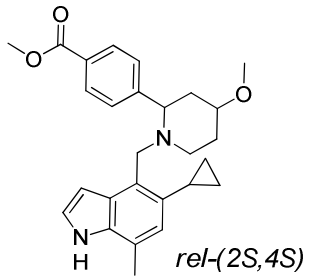
Intermediario 6-2b; 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo y 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

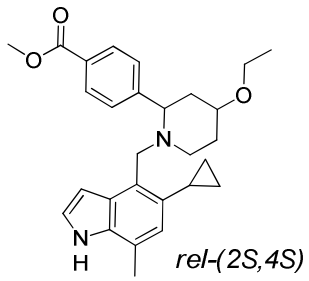


La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 35 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar el 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-1, t_r = 1.9 minutos), y el 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-2, t_r = 3.4 minutos).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermediario apropiado mediante métodos similares a aquéllos descritos en los Ejemplos anteriores:

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
	Condiciones para la separación de los enantiómeros		
6-2-2a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 3-2-24**	ESI+ 421.8 (M+H)
6-2-2b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando ana columna AD-H CHIRALPAK® con 40 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.7 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.4 minutos).		

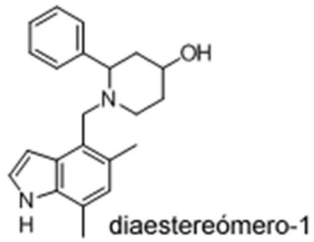
Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
6-2-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 3-2-25**	ESI+ 433.4 (M+H)
6-2-3b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 por ciento (NH_4OH 5mM en MeOH) en CO_2 para dar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.0 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 4.3 minutos).		

Int.	Estructura	Nombre químico / Material de partida	MS (*m/z*)
6-2-4a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo **Intermediario 4-4-10**	ESI+ 447.5 (M+H)
6-2-4b	La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 40 por ciento (NH_4OH 5mM en *i*PrOH) en CO_2 para dar el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 1.3 minutos), y el 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 2.9 minutos).		

Ejemplo-1:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol

(diaestereómero-1)

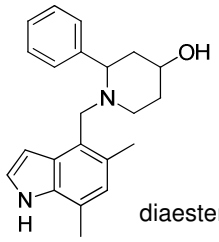


diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-1,** (200 miligramos, 0.409 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (200 microlitros, 1.721 milimoles) en EtOH (5 mililitros) se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH (aproximadamente 6/1). El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7 a 85/15) para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-1) como el Ejemplo-**1** y el diaestereómero-2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H),

2.59 -2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 1H), 1.87 -1.91 (m, 1H), 1.68 -1.75 (m, 1H), 1.56 -1.67 (m, 1H), 1.21 -1.34 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, encontrada 335.2119.

Ejemplo-2:



diaestereómero-2

Ejemplo-2a; (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2)

El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-**1**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 (br. d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.23 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 -2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 -1.91 (m, 1H), 1.68 -1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, encontrada 335.2123.

Ejemplo-2b; (+) y (-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2).

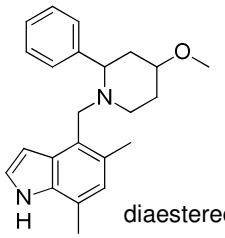
La resolución de los enantiómeros del (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2), Ejemplo-**2a**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC)

quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30 por ciento (NH_4OH 10 mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar, en el orden respectivo, el (+)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-1, t_r = 1.6 minutos), y el (-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-2, t_r = 3.0 minutos).

Ejemplo-3:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol

(diaestereómero-1)

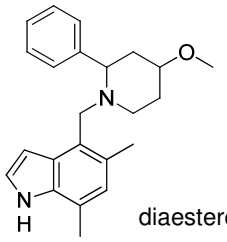


diaestereómero-1

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-2-1**, de una manera similar a la preparación del Ejemplo-**1**. La separación de los diaestereómeros se logró mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 77/23] para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el Ejemplo-**3** (diaestereómero-1), y el diaestereómero-2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.20, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 4H), 3.10 -

3.18 (m, 2H), 2.64 (td, J = 3.54, 11.87 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 -2.10 (m, 1H), 1.97 -2.02 (m, 1H), 1.79 -1.90 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 11.40, 12.13 Hz, 1H), 1.14 -1.25 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2278.

Ejemplo-4:



diaestereómero-2

Ejemplo-4a; (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)

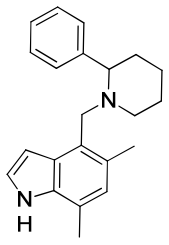
El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-**3.** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 3.41, 11.24 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 -2.37 (m, 1H), 2.21 -2.31 (m, 4H), 1.78 -1.91 (m, 2H), 1.70 -1.77 (m, 1H), 1.45 -1.54 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2276.

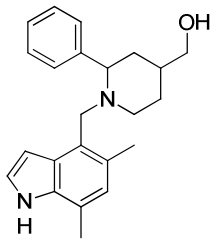
Ejemplo-4b; (+) y (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)

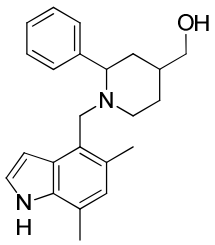
La resolución de los enantiómeros del (±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2), Ejemplo-**4a,** se logró mediante cromatografía de fluidos súper-

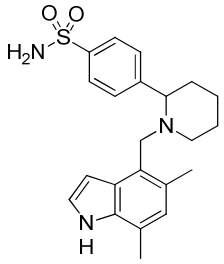
críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IB con 30 por ciento (NH_4OH 10 mM en *i*PrOH) en CO_2 para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2) (pico-1, t_r = 3.1 minutos), y el (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2)(pico-2, t_r = 4.3 minutos).

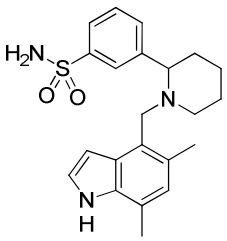
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

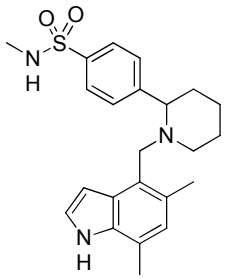
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
5-1	(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 3-2-4**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.36 (aparente t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.26 (aparente t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.72 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.15 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 10.9 Hz, 1 H),

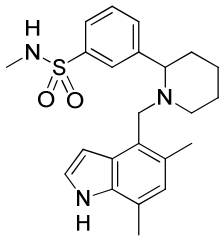
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		2.40 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (t, J= 11.4 Hz, 1 H), 1.65 -1.79 (m, 3 H), 1.26 -1.47 (m, 3 H); HRMS calculada para $C_{22}H_{27}N_2$ $(M+H)^+$ 318.2096, encontrada 318.2105.
5-2	(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)	
	 diaestereómero-1	**Intermediario 3-2-5**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.47-7.67 (m, 5H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.40 (br. dd, J = 2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada

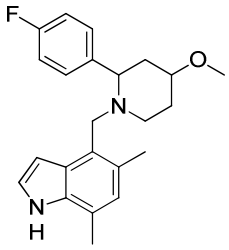
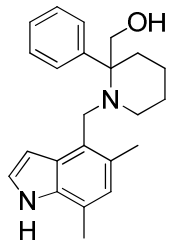
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		349.2265.
5-3	(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2)	
	 diaestereómero-2	Intermediario 3-2-6
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.49-7.63 (m, 5H), 7.26 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.46 (dd, J = 2.65, 13.26

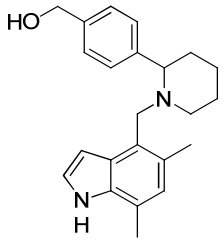
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		Hz, 1H), 4.20 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2270.
5-4	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-7**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.75 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.71 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 2.91, 10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.05 (m,

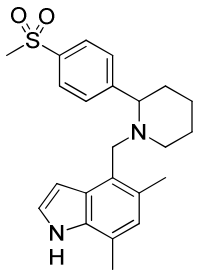
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		1H), 1.64-1.85 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, J = 4.55 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3O_sS$ $(M+H)^+$ 398.1902, encontrada 398.1893.
5-5	(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-7**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 10.79 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (td, J = 1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87 (br. d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 3.54 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 a 2.22 (m, 5H), 1.76-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3O_sS$ $(M+H)^+$

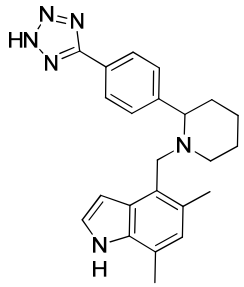
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		398.1902, encontrada 398.1884.
5-6	(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida	
		**Intermediario 3-2-8**
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 1.73-2.04 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2048.
5-7	(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida	

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		Intermediario 3-2-8
		(aislado como un solo regioisómero) ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.90 (br. d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.83 (aparente t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 5H), 1.75-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2048.
5-8	(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol	
		Intermediario 3-2-9
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08 (br. s., 1

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.68 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.74 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04 -2.15 (m, 1 H), 1.98 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 -1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 -1.39 (m, 1 H); HRMS calculada para $C_{23}H_{28}FN_2O$ $(M+H)^+$ 367.2186, encontrada 367.2174.
5-9	(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	
		Intermediario 3-2-10
		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.78 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (t, J = 4.7

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 -1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.41 -1.51 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.05 -1.20 (m, 1 H)
5-10	(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol	
		**Intermediario 3-3**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3CN) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.71 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.29 (aparente t, J = 2.91 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.50 Hz, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.34 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 -2.39 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 2H), 1.83 -1.90

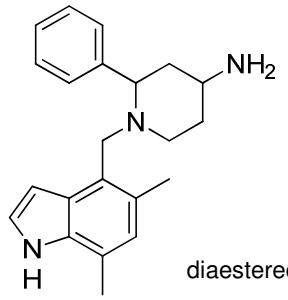
Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		(m, 1H), 1.71 -1.79 (m, 1H), 1.66 (td, J = 3.74, 13.23 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2278.
5-11	(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 3-2-18**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 -2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 -2.05 (m, 1H), 1.75 -1.85 (m, 2H), 1.64 -1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O_2S$ $(M+H)^+$ 397.1950, encontrada

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Materiales de partida**
		RMN; HRMS
		397.1936.
5-12	**(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol**	
		**Intermediario 4-15**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.28 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.55 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 -2.25 (m, 5H), 1.77 -2.04 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_6$ $(M+H)^+$ 387.2297, encontrada 387.2281.

Ejemplo-6:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina

(diaestereómero-1)



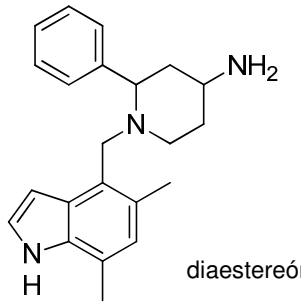
diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **3-2-2,** (100 miligramos, 0.161 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (5 mililitros)/H_2O (0.7 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH (aproximadamente 6/1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.91, 11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, J = 3.92, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 2.78, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 -2.12 (m,

1H), 1.78 -1.88 (m, 1H), 1.71 -1.78 (m, 1H), 1.48 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, encontrada 334.2272.

Ejemplo-7:

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2)

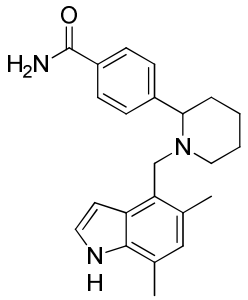


diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-2), el intermediario **3-2-3**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**6**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.10, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 2.65, 11.49 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.75 -2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, J = 2.53, 12.25 Hz, 1H), 1.88 -1.95 (m, 1H), 1.68 -1.76 (m, 1H), 1.57 -1.68 (m, 1H), 1.29 -1.41 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, encontrada 334.2271.

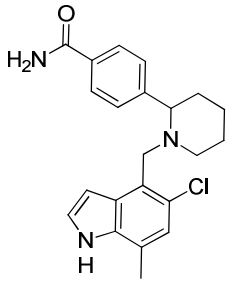
Ejemplo-8:

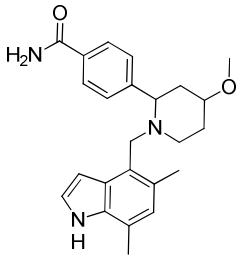
(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida



Una mezcla del (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11,** (100 miligramos, 0.201 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante un pH = aproximadamente 6. La mezcla resultante se purificó directamente mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar la (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida como el Ejemplo-**8**, y el ácido carboxílico correspondiente. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.60 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 5H), 1.74 -1.82 (m, 1H), 1.65 -1.74 (m, 1H), 1.45 -1.62 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, encontrada 362.2221.

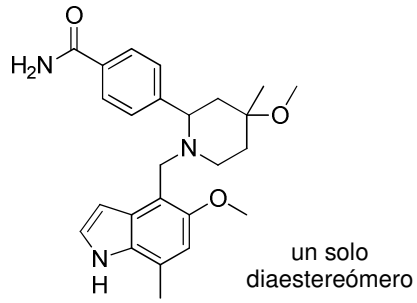
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ejemplo	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y HRMS
9-1	(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		**Intermediario 3-2-12**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.58 (dd, J = 4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 -2.24 (m, 2H), 1.72 -2.03 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{25}N_3OCl$ $(M+H)^+$ 382.1686, encontrada 382.1679.
9-2	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida	

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 3-2-15**
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3CN) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.10 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.76 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 -2.35 (m, 2H), 2.08 -2.20 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 392.2338, encontrada 392.2328.

Ejemplo-10:

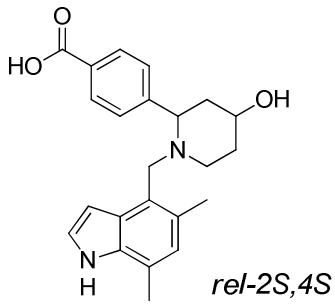
(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (un solo diaestereómero)



Una mezcla de $Ba(OH)_2$ (97 miligramos, 0.347 milimoles), y (±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero), el intermediario **4-4-9**, (35 miligramos, 0.069 milimoles) en iPrOH/H_2O (2 mililitros/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 2 horas bajo la irradiación con microondas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH hasta un pH de alrededor de 7. La mezcla resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 -1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2459.

Ejemplo-11

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico

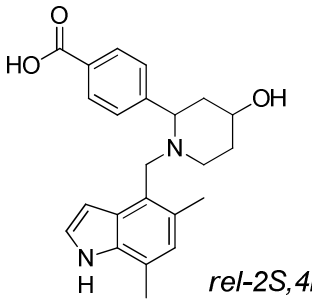


rel-2S,4S

Una mezcla del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-13,** (144 miligramos, 0.28 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (100 microlitros, 0.860 milimoles) en EtOH (2 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante un pH de alrededor de 6. La mezcla se purificó mediante RP HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.27 -2.39 (m, 4H), 2.05 -2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 -1.94 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2012.

Ejemplo-12:

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico

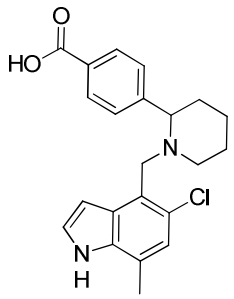


rel-2S,4R

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-14**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**11**. H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, J = 2.65, 12.76 Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 -2.33 (m, 4H), 1.98 -2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 -1.69 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2014.

Ejemplo-13:

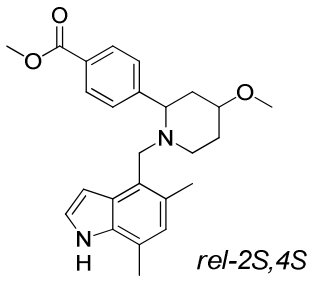
(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo,

el intermediario **3-2-12**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**11.** ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.80, 10.36 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 -2.22 (m, 2H), 1.69 -2.02 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{22}H_{24}N_2O_2Cl$ $(M+H)^+$ 383.1526, encontrada 383.1525.

Ejemplo-14:



rel-2S,4S

Ejemplo-14a; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

Una mezcla del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-15,** (320 miligramos, 0.606 milimoles), KOH (400 miligramos, 7.13 milimoles), e isoamil-amina (0.5 mililitros, 4.30 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se acidificó entonces mediante ácido cítrico acuoso medio saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). Las capas orgánicas

combinadas se secaron entonces sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno (4 mililitros)/MeOH (1 mililitro). A la mezcla se le agregó entonces trimetil-silil-diazometano en Et_2O (1 mililitro, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento dos veces, H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 67/33), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.17 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 -2.40 (m, 4H), 2.23 -2.33 (m, 4H), 1.86 -1.91 (m, 1H), 1.79 -1.85 (m, 1H), 1.70 -1.78 (m, 1H), 1.45 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2326.

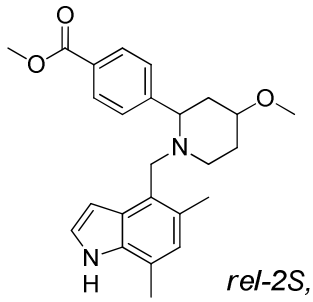
Ejemplo-14b; (+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 30 por

ciento (NH_4OH 10 mM en MeOH) en CO_2 para proporcionar el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t_r = 2.4 minutos), y el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t_r = 3.4 minutos).

Ejemplo-15:

(±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

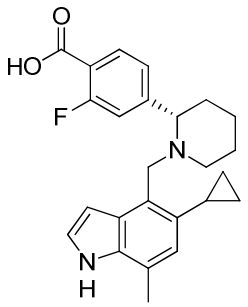


rel-2S,4R

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-16**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**14**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.09 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2334.

Ejemplo-16:

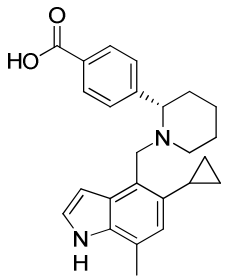
(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico

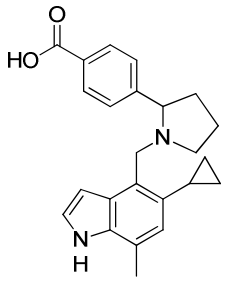


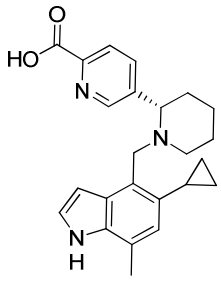
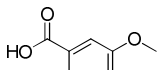
Una mezcla del (*S*)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-22,** (370 miligramos, 0.711 milimoles), y LiOH en H_2O (2 mililitros, 2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (1 mililitro) se agitó a 70°C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.77 (aparente t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 -1.98 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 1H), 1.62 -1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_2F$ $(M+H)^+$ 407.2135, encontrada 407.2124.

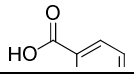
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de

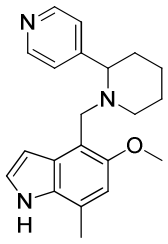
partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

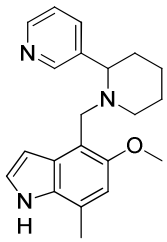
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
17-1	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 3-2-19**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.48 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.90 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.07 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.64 -1.74 (m, 1H), 1.47 -1.63 (m, 2H), 1.32 -1.46 (m, 2H), 0.59 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.59 (m, 1H), 0.07 - 0.21 (m, 1H), 0.22 - 0.03 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{29}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 389.2229, encontrada 389.2216.

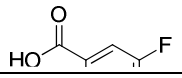
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-2</u></td><td colspan="2">(<u>+</u>)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 3-2-20</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.88 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.47 -2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 -2.32 (m, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 0.75 - 0.88 (m, 1H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.46 (br. s., 1H), 0.12 - 0.33 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 375.2073, encontrada 375.2071.</td></tr>
<tr><td><u>17-3</u></td><td colspan="2">(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico</td></tr>
</table>

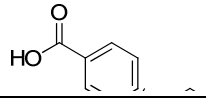
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
		**Intermediario 3-2-21**
		^{1}H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 8.07 (m, 2H), 7.16 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (d, J = 12.29 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.28 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.22 (m, 2H), 1.66 -1.89 (m, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.36 -1.50 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.64 - 0.74 (m, 1H), 0.49 - 0.59 (m, 1H), 0.11 - 0.19 (m, 1H). HRMS calculada para $C_{24}H_{28}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 390.2182, encontrada 390.2168.
17-4	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico	
		**Intermediario 3-2-23**

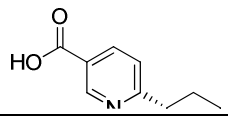
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.34 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, *J* = 3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.23 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.74 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m, 1H), 1.62 -1.82 (m, 3H), 1.35 -1.60 (m, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 0.62 - 0.79 (m, 2H), 0.19 - 0.29 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, encontrada 419.2318.
17-5	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-25**

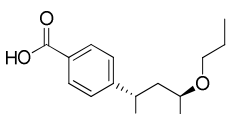
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.02 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.49 - 2.74 (m, J = 11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.62 -1.85 (m, 3H), 1.25 -1.62 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, encontrada 379.2021.
17-6	(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-4-1**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.55 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.21 (dd, J = 2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.25 (d, J =

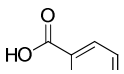
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		12.13 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.36 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.86 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 -2.13 (m, 1H), 1.68 -1.82 (m, 2H), 1.50 -1.68 (m, 2H), 1.30 -1.50 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O$ $(M+H)^+$ 336.2076, encontrada 336.2067.
17-7	(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-4-2**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H),

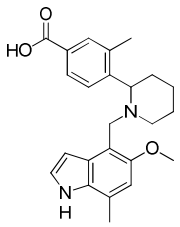
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>1.94 -2.12 (m, 1H), 1.70 -1.84 (m, 2H), 1.49 -1.69 (m, 2H), 1.25 -1.48 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, encontrada 412.2072.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><u>17-8</u></td><td colspan="2">(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Intermediario 4-4-3</td></tr>
</table>

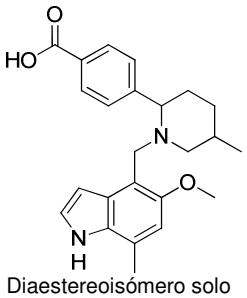
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.82 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.72 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 7.61 (br. dd, J = 7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.18 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.78 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (br. d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.86 -1.97 (m, 1H), 1.83 (br. d, J = 9.10 Hz, 1H), 1.55 -1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{26}N_2O_3F$ $(M+H)^+$ 397.1927, encontrada 397.1916.
17-9	(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-4**

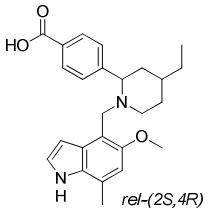
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 -2.42 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{22}H_{25}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 381.1809, encontrada 381.1797.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><u>17-10</u></td><td colspan="2">(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Intermediario 4-4-5</td></tr>
</table>

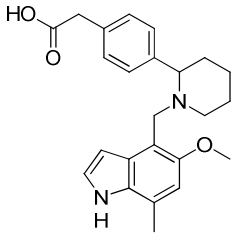
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 8.91 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.35 (br. d, J = 9.30 Hz, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br. d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 1.79 -1.92 (m, 3H), 1.56 -1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{22}H_{26}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 380.1974, encontrada 380.1960.
17-11	(-)-ácido 4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-11**

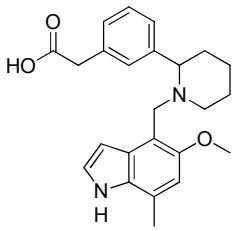
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.06 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.54 (br. d, J = 9.20 Hz, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.66 Hz, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 -2.32 (m, 2H), 1.98 -2.08 (m, 1H), 1.80 -1.94 (m, 1H), 1.60 -1.72 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.27 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{33}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 437.2240, encontrada 437.2436.
17-12	(-)-ácido 4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-12**

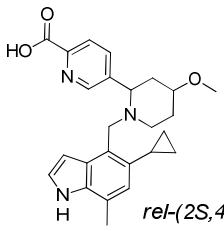
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 2.81, 11.62 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 2.55 -2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 -1.96 (m, 1H), 1.75 -1.86 (m, 2H), 1.61 (d, J = 14.06 Hz, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1971, encontrada 395.1967.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-13</u></td><td colspan="2">(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-4-13</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.94 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.06 Hz,</td></tr>
</table>

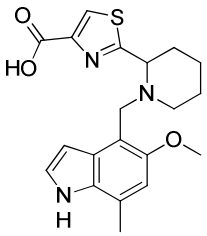
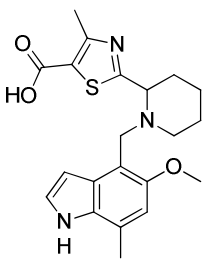
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.74 -2.02 (m, 4H), 1.65 (br. s., 2H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2172.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-14</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
Diaestereoisómero solo</td><td>Intermediario 4-4-14</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.93 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.80 Hz, 1H), 4.37 (br. d, J = 9.70 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 2.51, 12.65 Hz, 1H), 2.41 (s,</td></tr>
</table>

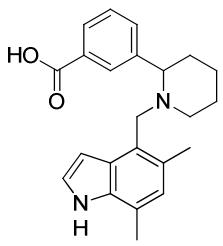
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		3H), 2.22 -2.33 (m, 2H), 1.88 -2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.21 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2176.
17-15	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4R)*	**Intermediario 4-4-15**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.02 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 3.29 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 -2.14 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 1H), 1.57 -1.71 (m, 2H), 1.20 -1.41 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.46 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$

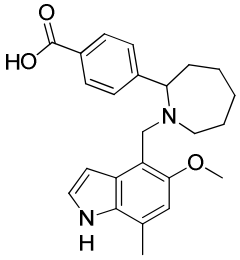
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		(M+H)$^+$ 407.2335, encontrada 407.2358.
17-16	(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético	
		Intermediario 4-4-16
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.31 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 -2.14 (m, 2H), 1.90 -1.99 (m, 1H), 1.68 -1.90 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ (M+H)$^+$ 393.2178, encontrada 393.2181.

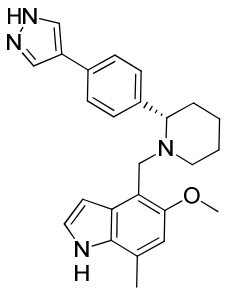
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
17-17	(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético	
		**Intermediario 4-4-17**
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.24 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.01 -2.20 (m, 2H), 1.63 -2.00 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2175.
17-18	(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico	

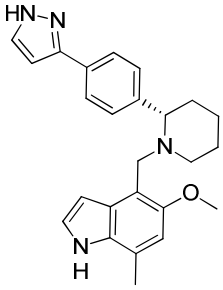
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 4-4-18**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.94 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.81 Hz, 1H), 4.05 (br. d, J = 11.60 Hz, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 -2.98 (m, 1H), 2.70 -2.84 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 -2.17 (m, 3H), 1.72 -1.84 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.79 (m, 1H), 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.06 - 0.18 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{25}H_{30}N_3O3$ $(M+H)^+$ 420.2287, encontrada 420.2281.
17-19	(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico	

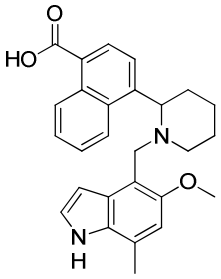
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		Intermediario 4-4-23
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, J = 11.24 Hz, 1H), 1.75 -1.84 (m, 2H), 1.40 -1.62 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{20}H_{24}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 386.1533, encontrada 386.1514.
17-20	(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	
		Intermediario 4-4-24
		^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1 H) 7.27 (t, J = 2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.65 (dd, J = 2.89, 2.06 Hz, 1 H) 3.75 (d, J

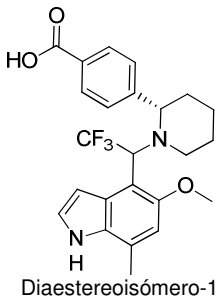
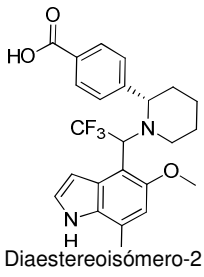
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>= 12.10 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.53 (d, J = 12.10 Hz, 1 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.08 (t, J = 10.36 Hz, 1 H) 1.91 (dd, J = 9.22, 4.72 Hz, 1 H) 1.59 -1.71 (m, 2 H) 1.52 (d, J = 12.84 Hz, 1 H) 1.25 -1.42 (m, 2 H); HRMS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 400.1702, encontrada 400.1687.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-21</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-8</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.62 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 1H), 7.19 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 - 6.55 (m, 1H), 3.54 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 2H),</td></tr>
</table>

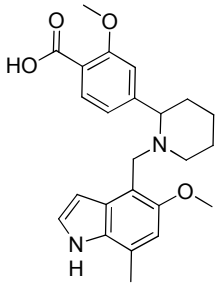
<table>
<tr><td rowspan="4"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td>2.62 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 -1.96 (m, 1H), 1.54 -1.75 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 1.26 -1.41 (m, 2H), HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, encontrada 363.2075.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-22</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-9</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 -2.54 (m, 1H), 2.19 -2.35 (m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 4H), 1.71 -1.87 (m, 1H), 1.46 -</td></tr>
</table>

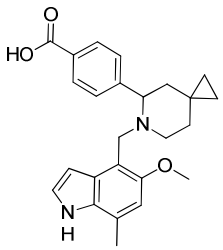
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		1.64 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2172.
17-23	(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol	
		**Intermediario 4-10**
		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.49 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 - 6.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.05 (br. dd, J = 2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76 (br. d, J = 10.40 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87 -1.96 (m, 1H), 1.64 -1.74 (m, 2H), 1.53 -1.62 (m, 1H), 1.43 -1.53 (m, 1H), 1.29 -1.39 (m, 2H); HRMS calculada

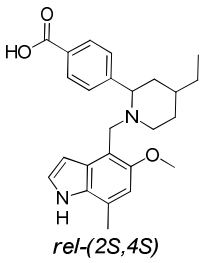
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		para $C_{25}H_{28}N_4O$ (M - H) 401.2328, encontrada 401.2343.
17-24	(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol	
		Intermediario 4-11
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 7.87 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 3.80 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91 (br. d, J = 11.74 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 -2.02 (m, 1H), 1.72 -1.80 (m, 2H), 1.63 -1.72 (m, 1H), 1.50 -1.56 (m, 1H), 1.37 -1.50 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{25}H_{28}N_4O$ (M - H) 401.2328, encontrada 401.2334.

<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y MS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>17-25</u></td><td colspan="2">(<u>+</u>)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">  </td><td>Intermediario 4-12</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (existe rotámero, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d_6) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.36 (br. m), 7.82 - 8.14 (br. m), 7.51 (br. s., 2H), 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.76 (m), 4.07 (br. s), 3.53 - 3.76 (m), 3.22 (br. s.), 2.86 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 -2.21 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.33 -1.61 (m, 4H); HRMS calculada para $C_{27}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 429.2178, encontrada 429.2180.</td></tr>
<tr><td><u>17-26</u></td><td colspan="2">4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	 Diaestereoisómero-1	**Intermediario 4-13**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.03 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.30 (aparente t, J = 2.90 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (q, J = 10.39 Hz, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.50 (d, J = 0.73 Hz, 3H), 1.55 -1.81 (m, 4H), 1.41 -1.52 (m, 1H), 1.21 -1.33 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, encontrada 447.1895.
17-27	4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)	
	 Diaestereoisómero-2	**Intermediario 4-14**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.70

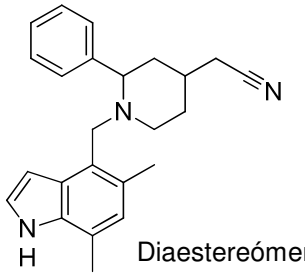
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		(d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.07 - 5.25 (m, 1H), 3.64 (br. s., 3H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 -2.03 (m, 1H), 1.45 -1.74 (m, 5H), 1.02 -1.18 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, encontrada 447.1921.
17-28	(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		**Intermediario 4-4-26**
		^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D_2O) δ 7.63 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 4.33 (br. dd, J = 3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 -

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		2.16 (m, 2H), 1.78 -1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2116.
17-29	(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico	
		Intermediario 4-4-27
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.36 (br. d, J = 12.70 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.45-0.68 (m, 4H). HRMS calculada para $C_{25}H_{27}N_2O_3$ (M-H) 403.2016, encontrada 403.2019.

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN y MS
17-30	(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediario 4-4-28**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.34 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ (M+H) 407.2329, encontrada 407.2312.

Ejemplo-18:

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1)



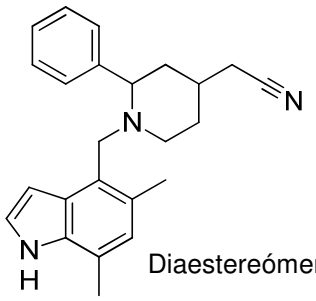
Diaestereómero-1

Una mezcla del (±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-1**, (95 miligramos, 0.208 milimoles), y Cs_2CO_3 (300 miligramos, 0.921 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se agitó a 60°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [CH_2Cl_2/(metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc) = 92/8], para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (aparente t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, J = 2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 2.45 -2.54 (m, 1H), 2.37 -2.40 (m, 3H), 2.21 -2.32 (m, 4H), 2.15 -2.20 (m, 1H), 2.00

-2.07 (m, 1H), 1.61 -1.78 (m, 2H), 1.48 -1.58 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 358.2283, encontrada 358.2278.

Ejemplo-19:

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2)

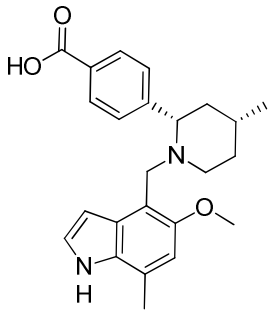


Diaestereómero-2

El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-2**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**18**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 12.38 Hz, 2H), 2.65 -2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 -2.05 (m, 1H), 1.78 -1.87 (m, 2H), 1.61 -1.69 (m, 1H), 1.45 -1.56 (m, 1H), 1.12 -1.24 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H).

Ejemplo-20:

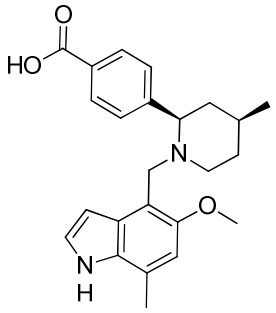
Ejemplo-20a; (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



Una mezcla del 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b** pico-1 (t_r = 4.1 minutos), (600 miligramos, 1.184 milimoles), y LiOH en H_2O (4 mililitros, 4.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros)/MeOH (4 mililitros), se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla se lavó dos veces con CH_2Cl_2. La capa acuosa se acidificó entonces con ácido cítrico mediante un pH = aproximadamente 6. La mezcla entonces se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, J = 14.50 Hz, 1H), 1.89 -1.99 (m, 1H), 1.65 -1.89 (m, 2H), 1.43 -1.58 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.24 Hz,

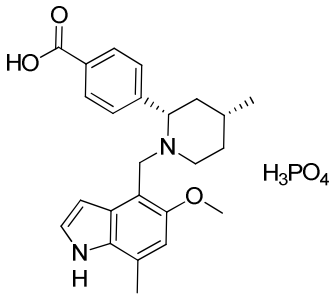
3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2190.

Ejemplo-20b; (-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b,** pico-2 (t_r = 5.8 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**20a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**20a**.

Ejemplo-20c; Sal de fosfato del 4-((2*S*,4*R*)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico



A una suspensión del (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico (122 miligramos, 0,311 milimoles) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y

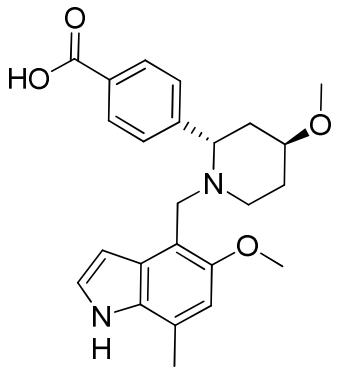
acetonitrilo, se le agregó H_3PO_4 (35.8 miligramos, 0.311 milimoles, 85 por ciento acuoso) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y acetonitrilo. La mezcla se sonicó durante 10 minutos. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 5°C durante 2 horas, y se dejó agitándose a 5°C durante 1 hora. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y el proceso se repitió 3 veces adicionales. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se filtró, lavando con 10 mililitros de una mezcla de 1:1 de acetonitrilo:metil-terbutil-éter (MTBE) y el sólido recolectado se secó para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.78 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:

Ángulo	**Valor d**	**Intensidad**	**% de Intensidad**
2-Theta °	**Ángstrom**	**Cuenta**	**%**
7.7	11.509	1522	27

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

Ejemplo-21:

Ejemplo-21a; (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

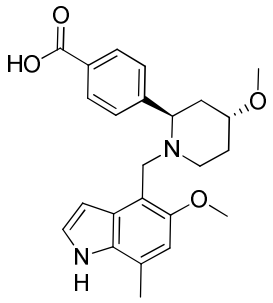


Una mezcla del 5-metoxi-4-(2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b** pico-2 (t_r = 5.5 minutos), (30 miligramos, 0.057 milimoles), y LiOH en H_2O (500 microlitros, 0.500 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros)/MeOH (0.5 mililitros) se agitó a 70°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del Ejemplo-**21c**.

^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.63 -2.83 (m,

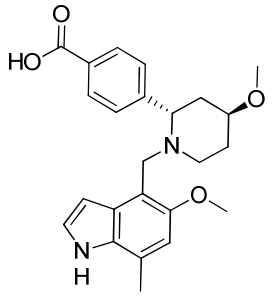
1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 -2.20 (m, 1H), 1.88 -2.06 (m, 2H), 1.61 -1.87 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2119.

Ejemplo-21b; (+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b,** pico-1 (t_r = 2.8 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**21a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.

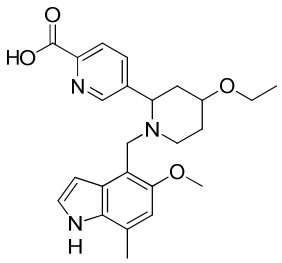
Ejemplo-21c; (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

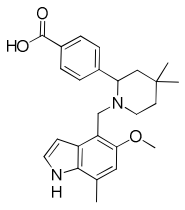


A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-

carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el ((2*S*,4*S*)-4-(4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo, el intermediario **2-12b** (1 gramo, 4.01 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción entonces se apagó con $NaBH_4$ (200 miligramos), seguido por metanol (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con LiOH en H_2O (15 mililitros, 15 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/MeOH (20 mililitros), y se agitó a 70°C durante 22 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H_2O, y entonces se acidificó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo luego con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.

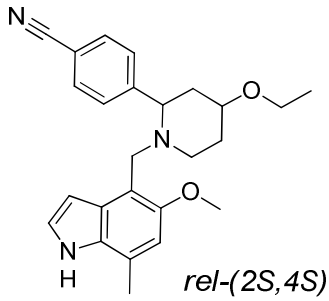
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del pico correspondiente del enantiómero mediante el método descrito anteriormente.

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
22-1	(+) y (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.61 (d, J = 0.90 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 4H), 3.61 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 2.84 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.63 -2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 -2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 -1.79 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.10 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 424.2236, encontrada 424.2226.
22-1a	(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario **5-3-1b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 4.9 minutos).	
22-1b	(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario **5-3-1b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 6.0 minutos).	
22-2	(+) y (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico	
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.50 Hz, 2H), 7.23 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J =

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		11.98 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.67 -2.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 -2.33 (m, 1H), 1.50 -1.58 (m, 1H), 1.36 -1.48 (m, 2H), 1.20 -1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ 407.2335, encontrada 407.2344.
22-2a	(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **5-3-2b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.4 minutos).	
22-2b	(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del intermediario **5-3-2b** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.4 minutos).	

Ejemplo-23:



rel-(2S,4S)

Ejemplo-23a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo

A una solución del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b,** pico-1 (t_r = 1.7 minutos), (25 miligramos, 0.050 milimoles) en CH_2Cl_2 (1 mililitro) a 0°C, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó luego a 0°C durante aproximadamente 3 horas, y entonces se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento a la misma temperatura. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, CD_3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t, J = 2.57 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.40, 2.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.01 Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 2.80, 11.60 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 1.56, 6.97 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.52 (td, J = 3.56, 11.76 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 -2.40 (m, 1H), 1.83 -1.89 (m, 1H), 1.72 (td, J = 2.84, 13.94

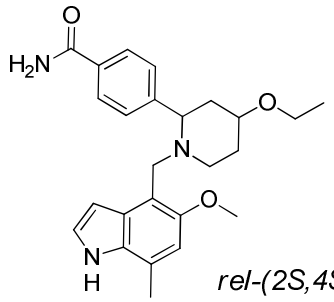
Hz, 1H), 1.63 -1.70 (m, 1H), 1.46 -1.55 (m, 1H), 1.18 (t, J = 6.97 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{25}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 404.2338, encontrada 404.2333.

Ejemplo-23b; (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2), el intermediario **5-3-3b,** pico-2 (t_r = 3.4 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**23a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**23a**.

<u>Ejemplo-24:</u>

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida

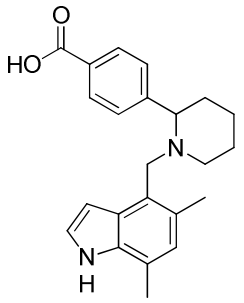


rel-(2S,4S)

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b,** pico-1 (t_r = 1.7 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**8**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.57 (br. d,

J = 7.80 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd, J = 2.60, 2.70 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q, J = 6.97 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 2.45 -2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 -2.32 (m, 1H), 1.78 -1.87 (m, 1H), 1.55 -1.73 (m, 2H), 1.36 -1.53 (m, 1H), 1.09 (t, J = 6.97 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2435.

Ejemplo-25:



Ejemplo-25a; (+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

Una mezcla del 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1), el intermediario **6-1b,** pico-1 (t_r = 2.6 minutos), (150 miligramos, 0.398 milimoles), y KOH (50 miligramos, 0.891 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.95 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.58 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H),

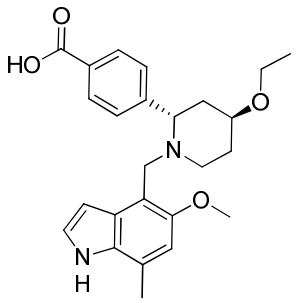
3.27 (br. d, J = 12.40 Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 -2.03 (m, 5H), 1.74 -1.82 (m, 1H), 1.65 -1.74 (m, 1H), 1.44 -1.61 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, encontrada 363.2064.

Ejemplo-25b; (-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del enantiómero correspondiente del 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-1,** pico-2 (t_r = 4.1 minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**25a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**25a**.

Ejemplo-26:

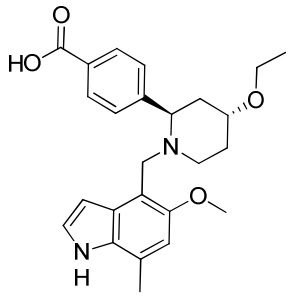
Ejemplo-26a; 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+) como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



Una mezcla del 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2b,** pico-1 (tr = 1.9 minutos), (84 miligramos, 0.192 milimoles), y LiOH en H_2O (1 mililitro, 1 milimol) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (2 mililitros), se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del Ejemplo-**26c**. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.12 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.66 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.28, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.00 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 -2.33 (m, 2H), 2.08 (br. d, J = 15.70 Hz, 1H), 1.82 -1.99 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.03 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 423.2284, encontrada 423.2263.

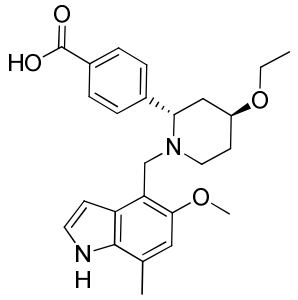
Ejemplo-26b; ((-)4-((2*R*,4*R*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



El ((-)4-((2*R*,4*R*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico, como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), se sintetizó a partir del 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-2b,** pico-2 (t_r = 3.4 minutos), de

una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**26a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**26a**.

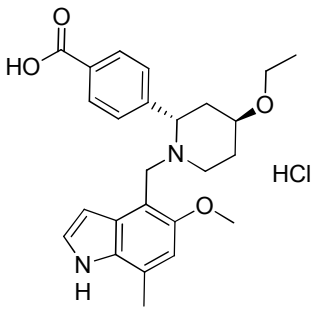
Ejemplo-26c; ((+)4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13a** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 21.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (500 miligramos, 4.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante otras 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5 por ciento, H_2O, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con LiOH en H_2O (15 mililitros, 15 milimoles) y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/MeOH (20 mililitros), y se agitó a 70°C durante 8 horas, y

entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H_2O, y entonces se acidificó con $KHSO_4$ acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo entonces con CH_2Cl_2/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**26a**.

Ejemplo-26d; Clorhidrato del 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico



A una solución del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico (620 miligramos, 1.467 milimoles) en H_2O/CH_3CN (10/3 mililitros), se le agregó HCl acuoso 5M (500 microlitros, 2.500 milimoles). La mezcla entonces se liofilizó. El compuesto amorfo resultante se suspendió entonces en iPrOH (300 mililitros). La mezcla se calentó a 70°C. La mezcla se convirtió en una solución después de 1.5 horas. La solución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente con agitación durante

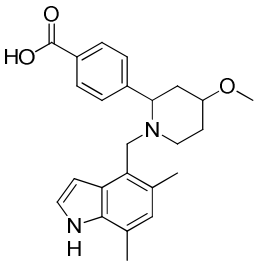
aproximadamente 5 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido se secó bajo un alto vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.90 a 2.15 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.97 Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:

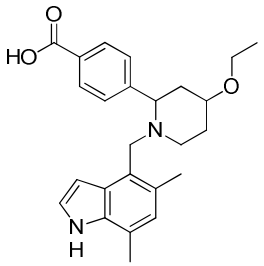
Ángulo	**Valor d**	**Intensidad**	**% de Intensidad**
2-Theta °	**Ángstrom**	**Cuenta**	**%**
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

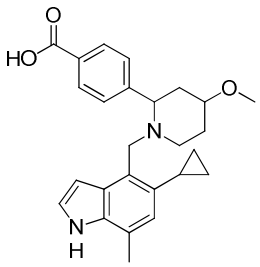
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

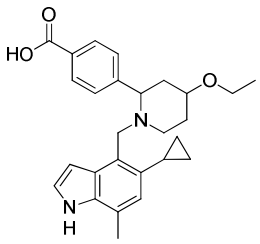
Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-1	(+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.70 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.28 - 3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 -2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.70 -1.84 (m, 1H), 1.40 -1.69 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, encontrada 393.2179.
27-1a	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo-**14a,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.4 minutos)	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-1b	(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo-**14b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 3.4 minutos)	
27-2	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) y (-)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (sal de TFA, 600 MHz, D_2O) δ 8.04 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.40 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 3.97 (br. s, 1H), 3.65 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 3H), 2.03 -2.11 (m, 1H), 1.90 (br.

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		s., 1H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, encontrada 407.2332.
27-2a	(+)4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario **6-2-2b,** enantiómero-1 (pico-1, t_r = 1.7 minutos).	
27-2b	((-)4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario **6-2-2b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.4 minutos).	
27-3	(+)y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

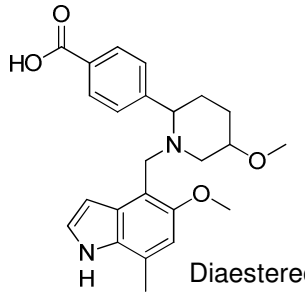
<table>
<tr><td rowspan="5"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td>Estructura</td><td>RMN y HRMS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Material de partida para el enantiómero-a</td></tr>
<tr><td colspan="2">Material de partida para el enantiómero-b</td></tr>
<tr><td> 
rel-(2S,4S)</td><td>^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.51 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.15 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90 (br. d, J = 15.40 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), - 0.11 (br. s., 1H). HRMS calculada para $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, encontrada 419.2335.</td></tr>
<tr><td><u>27-3a</u></td><td colspan="2">(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario 6-2-3b, enantiómero-1 (pico-1, t_r = 2.0 minutos)</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	**RMN y HRMS**
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-3b	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-3b,** enantiómero-2 (pico-2, t_r = 4.3 minutos)	
27-4	(+) y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H RMN (600 MHz, D_2O) δ 8.03 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.71 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.65 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (br. d, J = 11.00 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 -2.40 (m, 2H), 2.10 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.29 (t, J = 7.00 Hz, 3H),

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		0.87 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.34 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). HRMS calculada para $C_{27}H_{33}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 433.2491, encontrada 433.2482.
27-4a	(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-4b,** enantiómero-1, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-1, t_r = 1.3 minutos)	
27-4b	(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario **6-2-4b,** enantiómero-2, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-2, t_r = 2.9 minutos)	

Ejemplo-28:

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)



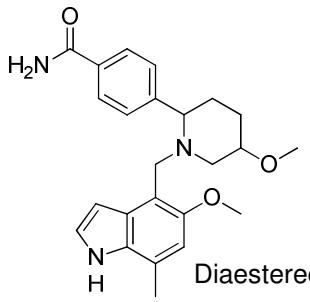
Diaestereómero-1

Una mezcla de $Ba(OH)_2$ (200 miligramos, 0.716 milimoles), y el (±)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-19** (60 miligramos, 0.154 milimoles) en iPrOH/H_2O (0.5/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La capa acuosa se acidificó con AcOH. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, que se enjuagó con H_2O/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado acuoso se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.81, 12.23 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (dd,

J = 11.50, 11.60 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (br. d, J = 13.60 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2117.

Ejemplo-29:

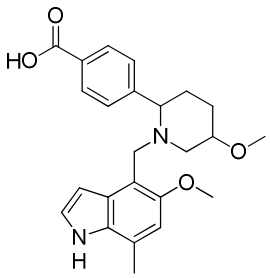
(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1)

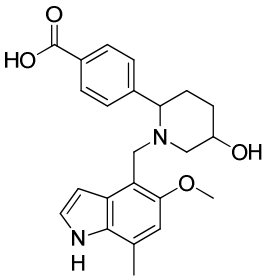
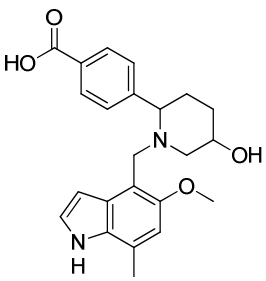


Diaestereómero-1

El compuesto del título se aisló en la síntesis del Ejemplo-**28** como un producto menor. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 2.87, 12.29 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{30}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 408.2280, encontrada 408.2287.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

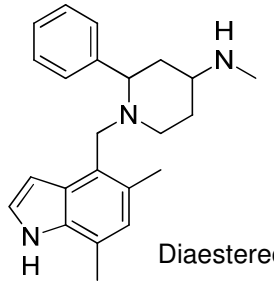
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
30-1	**(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico** (diaestereómero-2)	
	 Diaestereómero-2	**Intermediario 4-4-20**
		^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.90-7.99 (m, 2H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (br. d, J = 7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, J = 12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, encontrada 409.2119.
30-2	**(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico** (diaestereómero-1)	
		Intermediario 4-5

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 Diaestereómero-1	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.79 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.15 (br. d, J = 11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.50-1.64 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1953, encontrada 395.1971.
	(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)	
30-3		**Intermediario 4-6**
	 Diaestereómero-2	^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.98 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.61 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.81 (s,

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		1H), 6.28 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (br. d, J = 10.30 Hz, 1H), 3.37 (br. d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (aparente br. t, J = 10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1953, encontrada 395.1965.

Ejemplo-31:

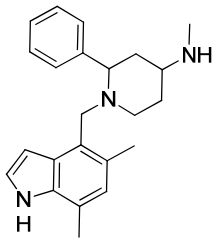
(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina-(diaestereómero-1)

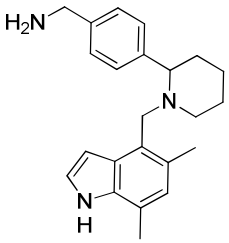


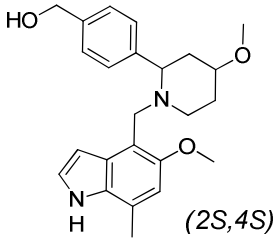
Diaestereómero-1

A una solución del (±)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **3-2-2** (100 miligramos, 0.161 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó $LiAlH_4$ (60 miligramos, 1.581 milimoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con H_2O (60 microlitros), NaOH acuoso al 15 por ciento (60 microlitros), y H_2O (120 microlitros). La mezcla entonces se diluyó con tetrahidrofurano (THF). La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 3.16, 11.49 Hz, 1H), 3.29 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.79 -2.83 (m, 1H), 2.58 -2.65 (m, 1H), 2.42 -2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 -2.06 (m, 1H), 1.83 -1.90 (m, 1H), 1.68 -1.77 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, encontrada 348.2426.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

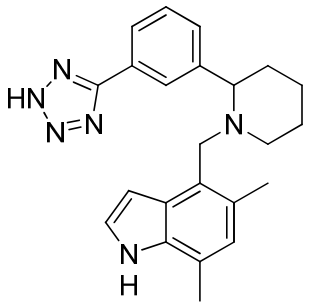
<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Ej.</u></td><td colspan="2">Nombre químico</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Estructura química</td><td>Material de partida</td></tr>
<tr><td>RMN y HRMS</td></tr>
<tr><td rowspan="3"><u>32-1</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-N-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
Diaestereómero-2</td><td>Intermediario 3-2-3</td></tr>
<tr><td>^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.85 (td, J = 3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50 -2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 -2.11 (m, 1H), 1.96 -2.03 (m, 1H), 1.77 -1.85 (m, 1H), 1.53 -1.63 (m, 1H), 1.23 -1.35 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, encontrada 348.2430.</td></tr>
<tr><td><u>32-2</u></td><td colspan="2">(<u>±</u>)(4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina</td></tr>
</table>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		Intermediario 3-2-11
		^{1}H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D_2O) δ 7.64 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 3H), 3.34 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 -2.11 (m, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.50 -1.68 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2434, encontrada 348.2434.
32-3	(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
	 *(2S,4S)*	**Ejemplo-21b**
		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.86 -1.89 (m, 1H), 1.67 -1.80 (m, 2H), 1.45 -1.55 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{27}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 466.2706, encontrada 466.2696.

Ejemplo-33:

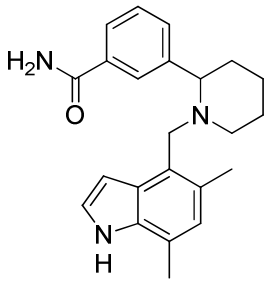
(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol



Una mezcla del (±)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-7** (130 miligramos, 0.293 milimoles), NaN_3 (58 miligramos, 0.88 milimoles), y $CdCl_2$ (11 miligramos, 0.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se agitó a 100°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, J = 10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 -2.31 (m, 1H), 2.13 -2.21 (m, J = 13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 -2.04 (m, 1H), 1.72 -1.96 (m, 3H); HRMS calculada para $C_{23}H_{27}N_6$ $(M+H)^+$ 385.2141, encontrada 385.2142.

Ejemplo-34:

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida

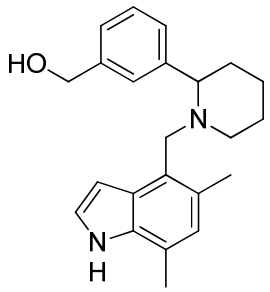


Una mezcla del (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (80 miligramos, 0.212 milimoles), $CaCl_2$ (100 miligramos, 0.901 milimoles), y NH_4OH (33 por ciento, 10 m) en metanol (MeOH) (10 mililitros) se agitó a 80°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H_2O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, J = 11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 -2.28 (m, 3H), 1.93 -2.15 (m, 1H), 1.65 -1.89 (m, 3H), 1.34 -1.63 (m, 3H); HRMS calculada para

$C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, encontrada 362.2223.

Ejemplo-35:

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol

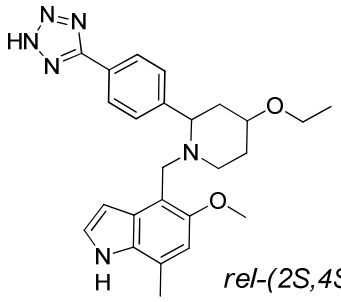


Una mezcla del (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (230 miligramos, 0.611 milimoles), y $NaBH_4$ (200 miligramos, 5.29 milimoles) en THF/MeOH (10 mililitros/5 mililitros), se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 -1.94 (m, 1H), 1.54 -

1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, J = 8.30 Hz, 1H), 1.26 -1.41 (m, 2H); HRMS calculada para $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, encontrada 349.2276.

Ejemplo-36:

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol:



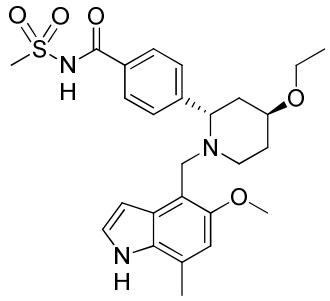
rel-(2S,4S)

A una solución del (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-3-3a** (50 miligramos, 0.099 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó NaN_3 (30 miligramos, 0.461 milimoles), seguido por hidrato de ácido fosfo-molíbdico (CAS: 51429-74-4, 30 miligramos, 0.099 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 110°C durante 3 días, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.11 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m,

2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 -2.35 (m, 2H), 1.86 -2.12 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.82 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{25}H_{31}N_6O_2$ $(M+H)^+$ 447.2508, encontrada 447.2489.

Ejemplo-37:

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida

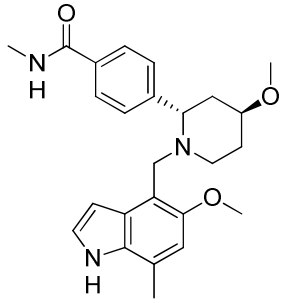


A una solución del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**26a**, (98 miligramos, 0.232 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se le agregaron metan-sulfonamida (33.1 miligramos, 0.348 milimoles), y HATU (97 miligramos, 0.255 milimoles), seguidos por Et_3N (0.097 mililitros, 0.696 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de metan-sulfonamida (20 miligramos, 0.21 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 48 horas. La reacción se apagó con metanol / H_2O (aproximadamente 1/1), el cual se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m,

1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 -1.92 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 500.2219, encontrada 500.2207.

Ejemplo-38:

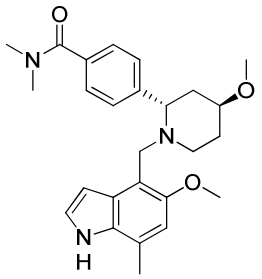
4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida

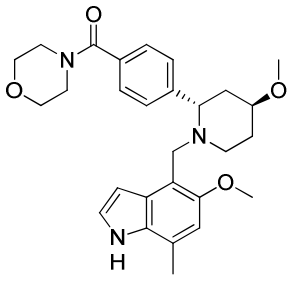


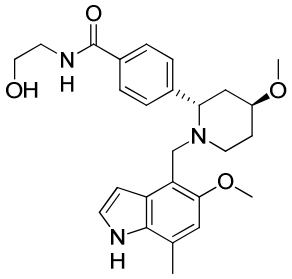
A una solución del ácido 4-(4-metoxi-1-(2*S*,4*S*-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**21b**, (30 miligramos, 0.073 milimoles) y metil-amina en tetrahidrofurano (THF) (100 microlitros, 0.2 milimoles), en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se le agregó una solución de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles), y HOAt (10 miligramos, 0.073 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con H_2O. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, J =

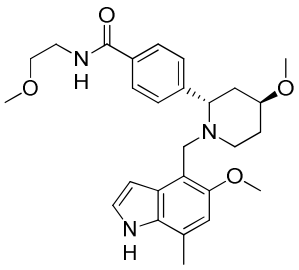
8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.68 -1.79 (m, 2H), 1.44 -1.55 (m, 1H) HRMS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, encontrada 422.2430.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
39-1	4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida	
		**Ejemplo-21b** y dimetil-amina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.39 (br. d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd,

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		J = 2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 6H), 2.48 -2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 -2.38 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 1.46 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 436.2600, encontrada 436.2589.
39-2	(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona	
		**Ejemplo-21b** y morfolina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.07 (br. s., 1H), 7.61 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 - 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.70 Hz, 1H), 2.48 -2.57

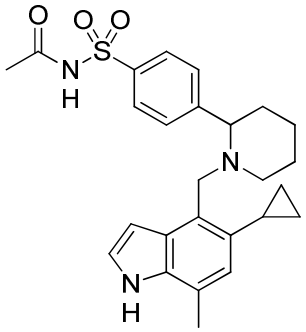
Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		(m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.39 (m, 1H), 1.86 -1.91 (m, 1H), 1.69 -1.80 (m, 2H), 1.45 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{28}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 478.2706, encontrada 478.2696.
39-3	*N*-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		**Ejemplo-21b** y 2-etanolamina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.64 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.20 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.66 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m,

Ej.	**Nombre químico**	
	Estructura química	**Material de partida**
		RMN; HRMS
		1H), 1.87 -1.90 (m, 1H), 1.66 -1.80 (m, 2H), 1.44 -1.56 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 452.2549, encontrada 452.2532.
39-4	4-((2*S*,4*S)*-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida	
		**Ejemplo-21b y 2**-metoxi-etil-amina
		^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 -2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 1.86 -1.89 (m, 1H), 1.67 -1.80 (m, 2H),

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN; HRMS
		1.45 -1.55 (m, 1H); HRMS calculada para $C_{27}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 466.2706, encontrada 466.2696.

Ejemplo-40:

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida

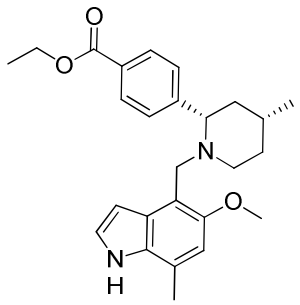


El compuesto del título se sintetizó a partir del (±)-4-((2-(4-(*N*-acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-26**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**22**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69

(dd, J = 2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 -2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 -2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 -1.74 (m, 2H), 1.74 -1.67 (m, 1H), 1.57 -1.52 (m, 1H), 1.51 -1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H). HRMS calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 466.2159, encontrada 466.2140.

<u>Ejemplo-41</u>:

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo

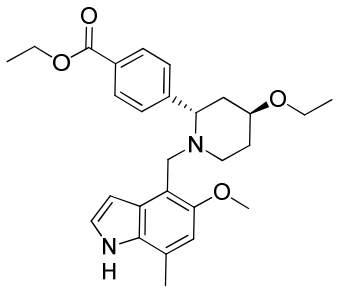


A una solución de EtOH (200 mililitros), se le agregó AcCl (2.0 mililitros), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución se le agregó (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**20a,** (300 miligramos, 0.764 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 12 horas bajo condiciones de reflujo. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se hizo básica mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado, y entonces se concentró para remover el EtOH. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se

lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptanos/EtOAc = 100:0 a 40:60), para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, J = 8.46 Hz, 2 H) 7.65 (d, J = 7.71 Hz, 2 H) 7.19 (d, J = 3.03 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (d, J = 3.16 Hz, 1 H) 4.38 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 3.21 (d, J = 12.00 Hz, 1 H) 3.02 (d, J = 12.38 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 1.70 (d, J = 12.63 Hz, 1 H) 1.49 -1.63 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 7.14 Hz, 3 H) 1.26 -1.36 (m, 1 H) 0.90 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). HRMS calculada para $C_{26}H_{33}N_2O_3$ (M+H) 421.2491, encontrada 421.2475.

<u>Ejemplo-42</u>:

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo **41,** empezando a partir del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico, Ejemplo-**26c.** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.19 (d, J =

3.12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.70 a 2.81 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H), 1.40 (t, J = 7.12 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.01 Hz, 3H). HRMS calculada para $C_{27}H_{35}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 451.2597, encontrada 451.2603.

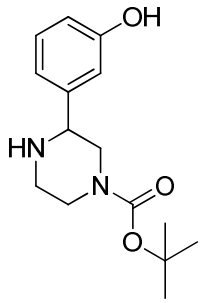
Ejemplo Biológico 1: Ensayo ELISA del factor de complemento humano B

El complejo CVF-Bb preparado a partir del factor de veneno de cobra purificado (1 µM), el factor de complemento humano recombinante B (expresado en células de *drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales), y el factor de complemento humano D (expresado en *E. Coli*, replegado y purificado empleando los métodos convencionales). El complejo CVF-Bb, en una concentración de 3 nM, se incubó con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en suero regulado con fosfato (PBS), pH de 7.4, que contenía $MgCl_2$ 10 mM y CHAPS al 0.05 por ciento (peso/volumen). Se agregó el sustrato de complemento humano C3 purificado a partir de plasma, en una concentración final de 1 µM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de un cóctel de inhibidores de pan-proteasa concentrados. El producto de la reacción, C3a, se cuantificó por medio de un ensayo inmunosorbente enlazado con enzimas. Los valores IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la

actividad del CVF-Bb como una función de la concentración del compuesto de prueba.

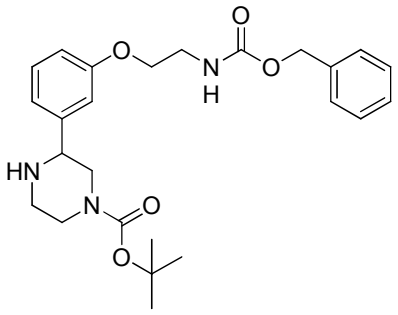
Ejemplo Biológico 2: Ensayo TR-FRET del factor de complemento humano B

Ejemplo Biológico 2.1. (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



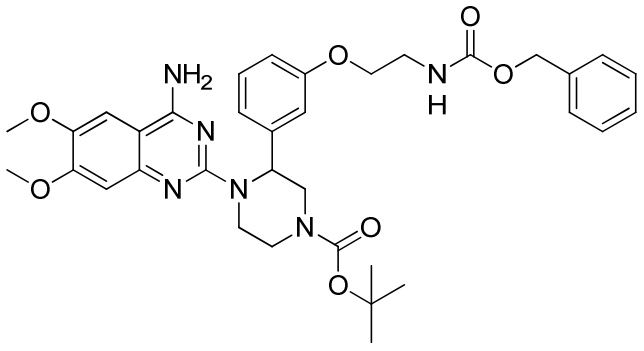
La resolución de los enantiómeros del (±)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 889956-76-7) se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK AD con heptano/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 dietil-amina, para dar el (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 9.7 minutos), y el (-) o (+)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 15.7 minutos).

Ejemplo Biológico 2.2. (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



El (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t_r = 9.7 minutos) (**Ejemplo Biológico 2.1**) (300 miligramos, 1.078 milimoles), y 2-hidroxi-etil-carbamato de bencilo (210 miligramos, 1.078 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). Se agregó tributil-fosfina (0.404 mililitros, 1.617 milimoles), y después de enfriarse a 0°C, se agregó por goteo DEAD al 40 por ciento en tolueno (0.640 mililitros, 1.617 milimoles). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y luego durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 455.2 (M+H).

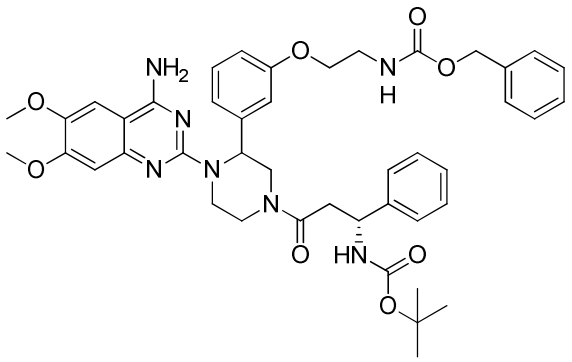
Ejemplo Biológico 2.3. (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



Una solución de la 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina

(CAS: 23680-84-4) (105 miligramos, 0.439 milimoles), y el (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 miligramos, 0.220 milimoles) en alcohol isoamílico (5 mililitros), se agitó durante 16 horas a 135°C. Después de la evaporación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 659.2 (M+H).

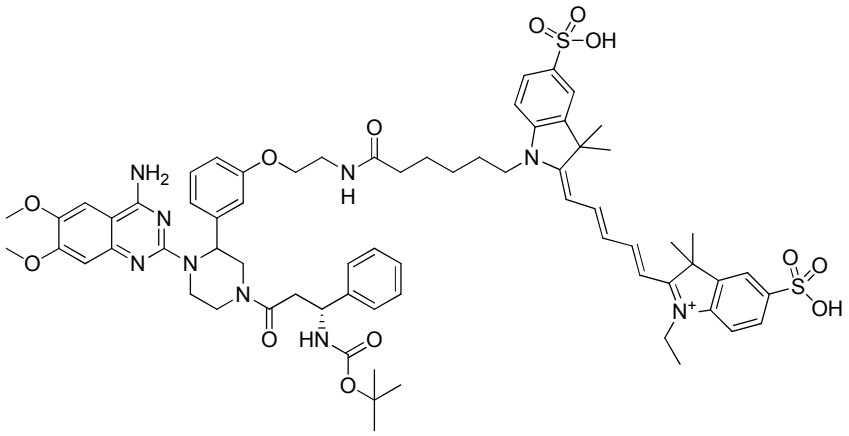
Ejemplo Biológico 2.4. (+) o (-)- ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo



El (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato terbutilo (60 miligramos, 0.078 milimoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), y se agregaron ácido (*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoico

(21.0 miligramos, 0.079 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.041 mililitros, 0.238 milimoles), y HATU (60.2 miligramos, 0.158 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Waters SunFire^{MR} Prep C18 OBD, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 806.2 (M+H).

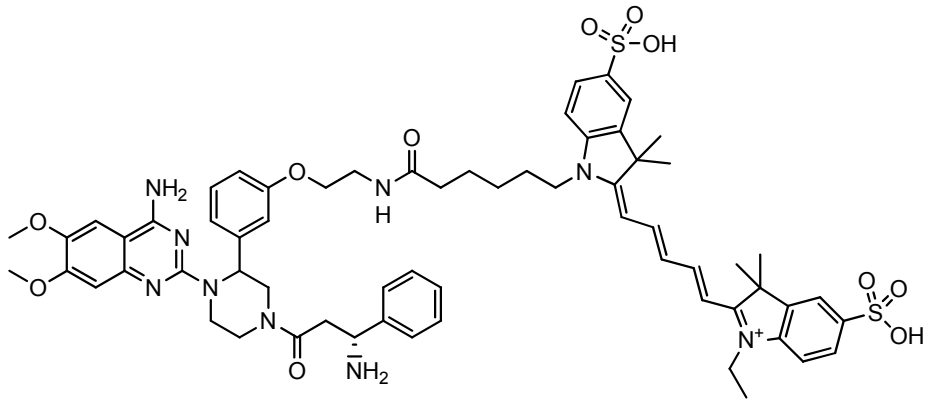
Ejemplo Biológico 2.5. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io



El (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo (17 miligramos, 0.021 milimoles) se disolvió en EtOH (5 mililitros), y se le agregó Pd/C (2.24 miligramos, 2.109 micromoles). La reacción se agitó bajo H_2 durante

16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), y se le agregaron 5-sulfonato de 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-oxi)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3*H*-indol-1-io (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13.32 miligramos, 0.020 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.018 mililitros, 0.101 milimoles), y HATU (15.40 miligramos, 0.040 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 656.1 (M/2).

Ejemplo Biológico 2.6. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io



El (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (4 miligramos, 3.05 micromoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (3 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC de preparación (Waters Sunfire^{MR} C18 OBD, CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento)), para dar el compuesto del título. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_3CN, y se agregó una solución acuosa de HCl 1M (3 mililitros, 3.00 milimoles). La mezcla entonces se evaporó para dar el compuesto del título como una sal de HCl. ^{1}H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (M/2); Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1.8 micras 2.1 x 50 milímetros a 50°C, eluyente A: agua +

HCOOH al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH_3CN + HCOOH al 0.04 por ciento, Gradiente: del 5 al 98 por ciento de B en 1.4 minutos, flujo: 1.0 mililitro/minuto; Tiempo de retención: 0.64 minutos.

Ejemplo Biológico 2.7. El factor recombinante humano B (expresado en células de *drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales) marcado con biotina (10 nM), estreptavidina marcada con europio (5 nM), y el (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**) (75 nM)), se incubaron con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones hasta 2 horas a temperatura ambiente en Tris/HCl 20 mM, pH de 7.4, Tween20 al 0.005 por ciento (volumen/volumen).

Se registró la disminución en la intensidad de fluorescencia dependiente del tiempo relacionada con la competición entre los ligandos del factor B marcado y no marcado, tanto a 620 nanómetros como a 665 nanómetros, 70 microsegundos después de la excitación a 337 nanómetros, utilizando un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición del desplazamiento del factor de complemento B-(+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-

amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**), como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención son activos sobre la inhibición del factor B. Los datos en la Tabla 1 se recolectaron utilizando el ensayo del Ejemplo Biológico 2.

Tabla 1

Ejemplo Número	**IC_{50} (µM)**	**Ejemplo Número**	**IC_{50} (µM)**
Ejemplo-1	>100	Ejemplo-17-24	0.035
Ejemplo-2b (+)	>100	Ejemplo-17-25	0.045
Ejemplo-2b (-)	7.9	Ejemplo-17-26	4.6
Ejemplo-3	6	Ejemplo-17-27	>100
Ejemplo-4b (+)	67	Ejemplo-17-28	0.16
Ejemplo-4b (-)	0.72	Ejemplo-18	2.8
Ejemplo-5-1	7.2	Ejemplo-19	>100
Ejemplo-5-2	7.9	Ejemplo-20a	0.009

Ejemplo Número	IC_{50} (μM)	Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-5-3	2.6	Ejemplo-20b	0.29
Ejemplo-5-4	0.18	Ejemplo-21a	0.019
Ejemplo-5-5	3.5	Ejemplo-21b	0.65
Ejemplo-5-6	0.66	Ejemplo-22-1a	0.019
Ejemplo-5-7	8.3	Ejemplo-22-1b	1.8
Ejemplo-5-8	24	Ejemplo-22-2a	2.2
Ejemplo-5-9	7.1	Ejemplo-22-2b	0.013
Ejemplo-5-10	1.5	Ejemplo-23a	>100
Ejemplo-5-11	1.3	Ejemplo-23b	1.8
Ejemplo-5-12	0.037	Ejemplo-24	8.7
Ejemplo-6	14	Ejemplo-25a	15
Ejemplo-7	9. 4	Ejemplo-25b	0.047
Ejemplo-8	0.71	Ejemplo-26a	0.01
Ejemplo-9-1	2	Ejemplo-26b	1.1
Ejemplo-9-2	0.64	Ejemplo-27-1a	3.7
Ejemplo-10	11	Ejemplo-27-1b	0.022

Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-11	0.23
Ejemplo-12	2.3
Ejemplo-13	0.14
Ejemplo-14a	1.7
Ejemplo-15	8.7
Ejemplo-16	0.03
Ejemplo-17-1	0.019
Ejemplo-17-2	0.12
Ejemplo-17-3	0.038
Ejemplo-17-4	0.087
Ejemplo-17-5	0.03
Ejemplo-17-6	6.6
Ejemplo-17-7	4.5
Ejemplo-17-8	0.07
Ejemplo-17-9	5
Ejemplo-17-10	0.1

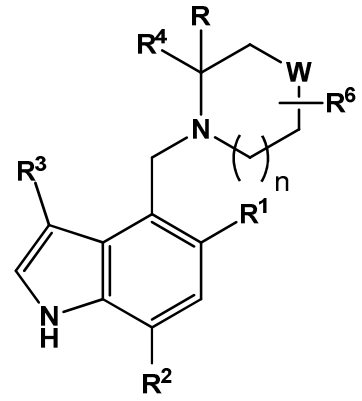
Ejemplo Número	IC_{50} (μM)
Ejemplo-27-2a	0.015
Ejemplo-27-2b	16
Ejemplo-27-3a	0.014
Ejemplo-27-3b	0.74
Ejemplo-27-4a	0.009
Ejemplo-27-4b	1.7
Ejemplo-28	1.5
Ejemplo-29	33
Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-31	6.8
Ejemplo-32-1	36

Ejemplo Número	IC_{50} (µM)
Ejemplo-17-11	0.015
Ejemplo-17-12	0.45
Ejemplo-17-13	0.063
Ejemplo-17-14	1.8
Ejemplo-17-15	0.023
Ejemplo-17-16	1.9
Ejemplo-17-17	2.1
Ejemplo-17-18	0.027
Ejemplo-17-19	29
Ejemplo-17-20	2.8
Ejemplo-17-21	0.84
Ejemplo-17-22	0.1
Ejemplo-17-23	1.7
Ejemplo-17-29	0.011
Ejemplo-17-30	0.013

Ejemplo Número	IC_{50} (µM)
Ejemplo-32-2	36
Ejemplo-32-3	0.34
Ejemplo-33	1.2
Ejemplo-34	2.9
Ejemplo-35	2.7
Ejemplo-36	0.02
Ejemplo-37	0.022
Ejemplo-38	0.13
Ejemplo-39-1	1.7
Ejemplo-39-2	1.8
Ejemplo-39-3	0.28
Ejemplo-39-4	0.3
Ejemplo-40	0.055
Ejemplo-41	0.165
Ejemplo-42	0.24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^1 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_p$alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono u $-OCH_2C(O)R^7$,

p es 0, 1 o 2;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2C(O)R^7$, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y el halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

R^4 es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R^5 y está además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

R^5 es $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9, $-C(O)NHSO_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NHC(O)$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2N(H)_m$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_{2-m}$, $-SO_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o $C(R^6)_2$;

R^6 se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$C(R^6)_2$, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R^7 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^8 es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

R^8 es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^9 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido

por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, en donde n es 1.

3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un tautómero del mismo, en donde W es CHR^6 o $C(CH_3)R^6$.

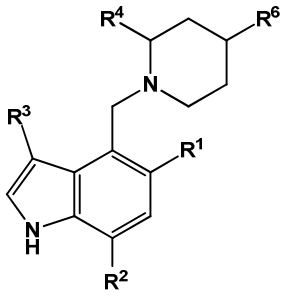
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^2 es metilo.

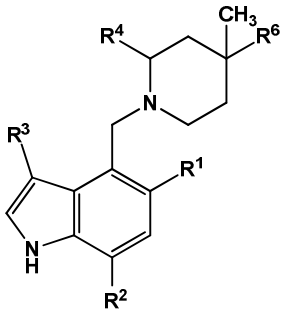
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIa) o (IIb):

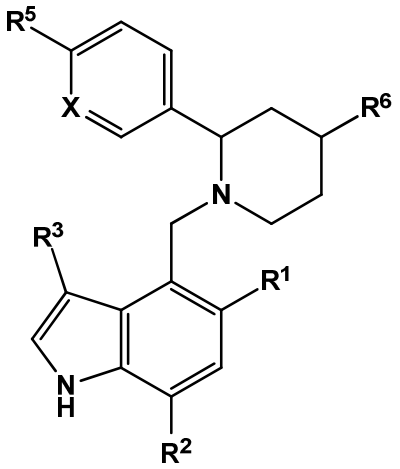


(IIa) o

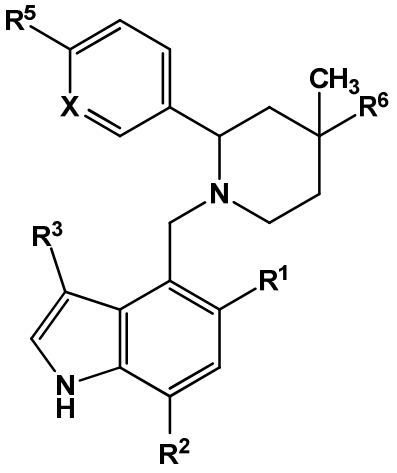


(IIb).

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa) o



(IIIb)

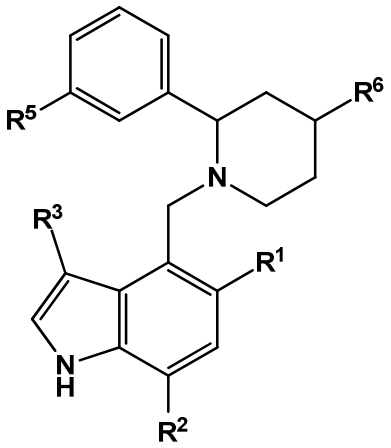
en donde X es N o CH.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

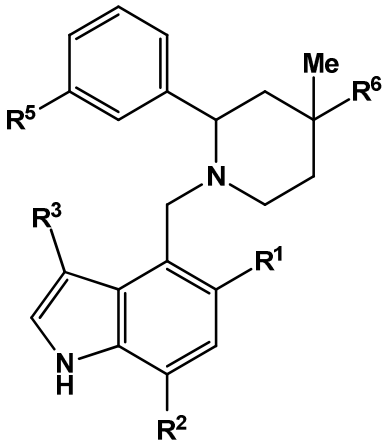
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5 y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^4 es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R^5.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IVa) o (IVb):



(IVa) o



(IVb).

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R^5 es CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 o tetrazolilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-

piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-

metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 5-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-((4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-

piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

N-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

(-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2);

(±)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-1);

(-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diaestereómero-2);

(±)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida;

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-bencen-sulfonamida;

(±)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero solo);

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4R)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-

metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de (±)-metilo;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico;

(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1*H*-indol;

(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico;

(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo);

(±)-4-(ácido rel-(2S,4R)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico);

(±)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético;

(±)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;

(±)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(±)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-

2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(-)(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(±)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico;

4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoico;

(±)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1);

(+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico;

(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-

metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico;

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1);

(±)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1);

(±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-*N*-metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2);

(±)(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

(±)(3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol;

(±)(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-(metil-sulfonil)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*-metil-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-benzamida;

(4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona;

N-(2-hidroxi-etil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida;

4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-

metil)-piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida;

(±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida;

4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

16. Una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un segundo agente terapéuticamente activo.

18. Un método para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

19. Un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del

complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica

después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.

21. Un método para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizarse como un medicamento.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la

senda alternativa del complemento.

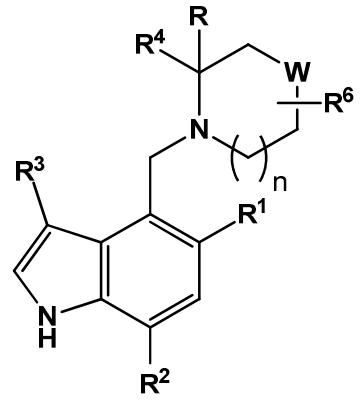
24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 a 15, para utilizarse en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastía de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis,

trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

un método para la elaboración de los compuestos de la invención, y sus usos terapéuticos. La presente invención proporciona además una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.

* * * * *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 January 2015 (22.01.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/009616 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01)	*A61K 31/454* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	*A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	*A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	*A61P 27/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2014/046615

(22) International Filing Date:
14 July 2014 (14.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/846,355	15 July 2013 (15.07.2013)	US
61/977,028	8 April 2014 (08.04.2014)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants *(for US only)*: **ADAMS, Christopher** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **CAPPARELLI, Michael Paul** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HIARA, Takeru** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139 (US). **KARKI, Rajeshri Ganesh** [IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **MAINOLFI, Nello** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **ZHANG, Chun** [CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

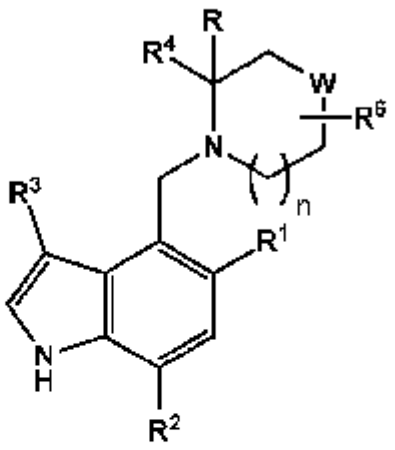
(74) Common Representative: **NOVARTIS AG**, Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,

[Continued on next page]

(54) Title: PIPERIDINYL INDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS COMPLEMENT FACTOR B INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula I; (I) a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses as inhibitors of the complement alternative pathway, in particular of Factor B. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.



(I)

WO 2015/009616 A1

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report (Art. 21(3))

PIPERIDINYL INDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS COMPLEMENT FACTOR B INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to the inhibition of the complement alternative pathway and particularly to inhibition of Factor B, in patients suffering from conditions and diseases associated with complement alternative pathway activation such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and related ophthalmic diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The complement system is a crucial component of the innate immunity system and comprises a group of proteins that are normally present in an inactive state. These proteins are organized in three activation pathways: the classical, the lectin, and the alternative pathways (V. M. Holers. In Clinical Immunology: Principles and Practice. ed. R.R. Rich. Mosby Press: 1996, 363-391). Molecules from microorganisms, antibodies or cellular components can activate these pathways resulting in the formation of protease complexes known as the C3-convertase and the C5-convertase. The classical pathway is a calcium/magnesium-dependent cascade, which is normally activated by the formation of antigen-antibody complexes. It can also be activated in an antibody-independent manner by the binding of C-reactive protein complexed to ligand and by many pathogens including gram-negative bacteria. The alternative pathway is a magnesium-dependent cascade which is activated by deposition and activation of C3 on certain susceptible surfaces (e.g., cell wall polysaccharides of yeast and bacteria, and certain biopolymer materials).

Factor B may be a suitable target for the inhibition of this amplification of the complement pathways because its plasma concentration in humans is typically about 200 µg/mL (or about 2 µM), and it has been shown to be a critical enzyme for activation of the alternative complement pathway (P.H. Lesavre and H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

Macular degeneration is a clinical term that is used to describe a family of diseases that are characterized by a progressive loss of central vision associated with abnormalities of Bruch's membrane, the choroid, the neural retina and/or the retinal pigment epithelium. In the center of the retina is the macula lutea, which is about ⅛ to ¼ cm in diameter. The macula provides detailed vision, particularly in the center (the fovea), because the cones are higher in density and because

of the high ratio of ganglion cells to photoreceptor cells. Blood vessels, ganglion cells, inner nuclear layer and cells, and the plexiform layers are all displaced to the side (rather than resting above the photoreceptor cells), thereby allowing light a more direct path to the cones. Under the retina is the choroid, a part of the uveal tract, and the retinal pigmented epithelium (RPE), which is between the neural retina and the choroid. The choroidal blood vessels provide nutrition to the retina and its visual cells.

Age-related macular degeneration (AMD), the most prevalent form of macular degeneration, is associated with progressive loss of visual acuity in the central portion of the visual field, changes in color vision, and abnormal dark adaptation and sensitivity. Two principal clinical manifestations of AMD have been described as the dry, or atrophic, form and the neovascular, or exudative, form. The dry form is associated with atrophic cell death of the central retina or macula, which is required for fine vision used for activities such as reading, driving or recognizing faces. About 10-20% of these AMD patients progress to the second form of AMD, known as neovascular AMD (also referred to as wet AMD).

Neovascular AMD is characterized by the abnormal growth of blood vessels under the macula and vascular leakage, resulting in displacement of the retina, hemorrhage and scarring. This results in a deterioration of sight over a period of weeks to years. Neovascular AMD cases originate from intermediate or advanced dry AMD. The neovascular form accounts for 85% of legal blindness due to AMD. In neovascular AMD, as the abnormal blood vessels leak fluid and blood, scar tissue is formed that destroys the central retina.

The new blood vessels in neovascular AMD are usually derived from the choroid and are referred to as choroidal neovascularizaton (CNV). The pathogenesis of new choroidal vessels is poorly understood, but such factors as inflammation, ischemia, and local production of angiogenic factors are thought to be important. A published study suggests that CNV is caused by complement activation in a mouse laser model (Bora P.S., J. Immunol. 2005;174; 491-497).

Human genetic evidence implicates the involvement of the complement system, particularly the alternative pathway, in the pathogenesis of Age-related Macular Degeneration (AMD). Significant associations have been found between AMD and polymorphisms in complement factor H (CFH) (Edwards AO, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ, et al Complement factor H polymorphism in age-related

macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population.Br J Ophthalmol. 2006 Sep;90(9):1142-5: and Zareparsi S, et al Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53.), complement factor B (CFB) and complement C2 (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):458-62 and Jakobsdottir J, et al. C2 and CFB genes inage-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 2008 May 21;3(5):e2199), and most recently in complement C3 (Despriet DD, et al Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB, et al Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2007 Oct;39(10):1200-1 and Park KH, et al Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21.). Taken together, the genetic variations in the alternative pathway components CFH, CFB, and C3 can predict clinical outcome in nearly 80% of cases.

Currently there is no proven medical therapy for dry AMD and many patients with neovascular AMD become legally blind despite current therapy with anti-VEGF agents such as Lucentis. Thus, it would be desirable to provide therapeutic agents for the treatment or prevention of complement mediated diseases and particularly for the treatment of AMD.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds that modulate, and preferably inhibit, activation of the alternative complement pathway. In certain embodiments, the present invention provides compounds that modulate, and preferably inhibit, Factor B activity and/or Factor B mediated complement pathway activation. Such Factor B modulators are preferably high affinity Factor B inhibitors that inhibit the catalytic activity of complement Factor B, such as primate Factor B and particularly human Factor B.

The compounds of the present invention inhibit or suppress the amplification of the complement system caused by C3 activation irrespective of the initial mechanism of activation (including for example activation of the classical, lectin or alternative pathways).

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

Within certain aspects, Factor B modulators provided herein are compounds of Formula I and salts and tautomers thereof:

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to the definition of formula (I) or subformulae thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

In another embodiment, the invention provides a combination, in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula (I) or subformulae thereof and one or more additional therapeutically active agents.

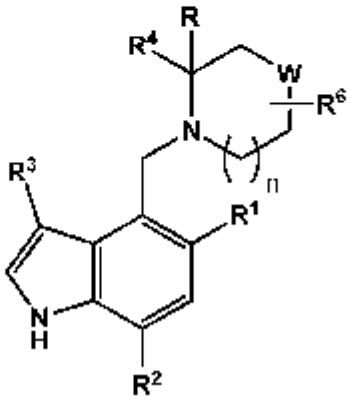
The invention further provides methods of treating or preventing complement mediated diseases, the method comprising the steps of identifying a patient in need of complement modulation therapy and administering a compound of Formula (I) or a subformulae thereof. Complement mediated diseases include ophthalmic diseases (including early or neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy), autoimmune diseases (including arthritis, rheumatoid arthritis), Respiratory diseases, cardiovascular diseases.

Other aspects of the invention are discussed *infra*.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As noted above, the present invention provides compounds that modulate Factor B activation and/or Factor B-mediated signal transduction of the complement system. Such compounds may be used *in vitro* or *in vivo* to modulate (preferably inhibit) Factor B activity in a variety of contexts.

In a first embodiment, the invention provides compounds of Formula I and salts and tautomers thereof, which modulate the alternative pathway of the complement system. Compounds of Formula I are represented by the structure:



(I)

Wherein

n is 0, 1 or 2;

R is hydrogen, C_1-C_4alkyl, or hydroxyC_1-C_4alkyl;

R^1 is halogen, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_3-C_6cycloalkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl, aminoC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxyC_1-C_6alkoxy, C_3-C_6cycloalkylC_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkoxy, -$S(O)_pC_1$-C_6alkyl, -$CH_2NHC(O)C_1$-C_4alkyl or -$OCH_2C(O)R^7$,

p is 0, 1, or 2;

R^2 is C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_6alkyl or halogen;

R^3 is hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl, -$CH_2C(O)R^7$, phenyl or 5 or 6 member heteroaryl having 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, wherein the phenyl or heteroaryl is optionally substituted with 0, 1, or 2 C_1-C_4alkyl groups, and wherein alkyl and haloalkyl optionally substituted with 0 or 1 hydroxy;

R^4 is phenyl, naphthyl or heteroaryl, where the heteroaryl is a five or six member heteroaryl having 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, and where the phenyl or heteroaryl is optionally substituted by R^5 and further substituted by 0 or 1 substituents selected from halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy, hydroxy C_1-C_4alkyl, hydroxy, and cyanomethyl;

R^5 is -$C(O)R^8$, -$CH_2C(O)R^8$, R^9, -$C(O)NHSO_2C_1$-C_4alkyl, -$SO_2NHC(O)C_1$-C_4alkyl, -$SO_2N(H)_m(C_1$-C_4alkyl$)_{2-m}$, -SO_2C_1-C_4alkyl, cyano, halogen, hydroxyC_1-C_4alkyl and 5 member heteroaryl having 1-4 ring nitrogen atoms and 0 or 1 ring sulfur or oxygen atoms;

m is 0, 1, or 2;

W is O or $C(R^n)_2$;

R^6 is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, mono- and di- C_1-C_4alkylamino, C_1-C_4alkyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, cyanoC_1-C_4alkyl or C_1-C_4alkoxy; or

$C(R^6)_2$, taken in combination, form a spirocyclic carbocycle having 3 to 6 ring atoms;

R^7 is hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino or mono- and di-C_1-C_4alkylamino;

R^8 is hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino or a 5 to 7 member saturated heterocycle having 1, 2, or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S; or

R^8 is mono- and di-C_1-C_4alkylamino which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy or C_1-C_4alkyl; and

R^9 is a 5 membered heteroaryl having 1 to 4 ring nitrogen atoms and 0 or 1 ring oxygen or sulfur atoms, which heterocycle is optionally substituted by 0 to 2 C_1-C_4alkyl groups.

In a second embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of the first embodiment, in which n is 0 or 1. In certain compounds of the second embodiment, n is 1.

In a third embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of the first or second embodiment in which W is CHR^6 or $C(CH_3)R^6$.

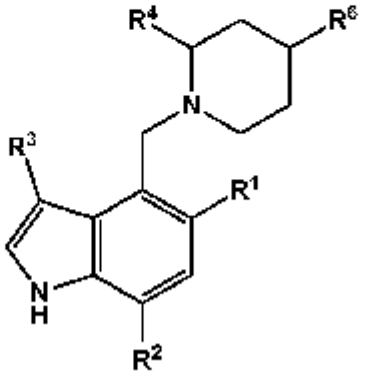
In a fourth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 3 in which R^1 is hydrogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy, or cyclopropyl.

In a fifth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 4 in which R^2 is C_1-C_4alkyl. In certain compounds of the fifth embodiment, R^2 is methyl.

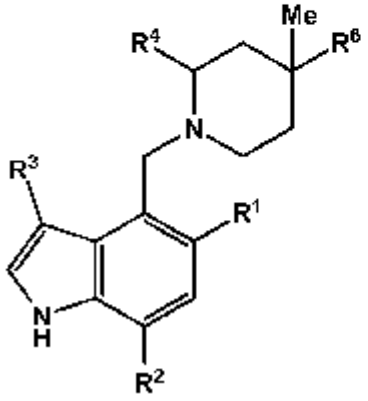
In a sixth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 5 in which R^3 is hydrogen, halogen or C_1-C_4alkyl. In certain compounds of the sixth embodiment, R^3 is hydrogen or R^3 is chloro or bromo or R^3 is methyl. In certain other compounds of the sixth embodiment, R^3 is hydrogen.

In a seventh embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 6 in which R^3 is hydrogen.

In an eighth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 7 in which the compound is represented by Formula (IIa) or (IIb):

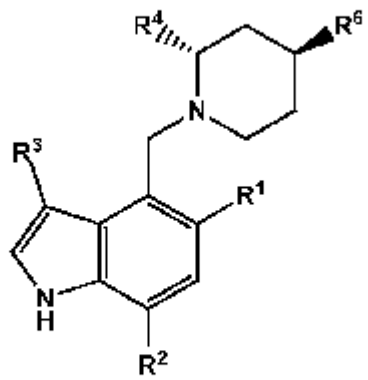


(IIa) or

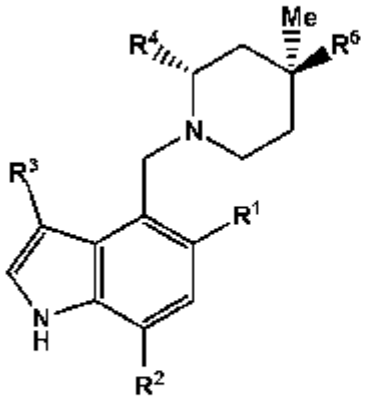


(IIb).

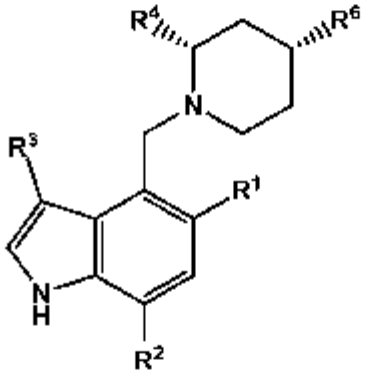
Certain preferred compounds of the eighth embodiment include compounds represented by Formula (IIc) (IId) or (IIe):



(IIc) or

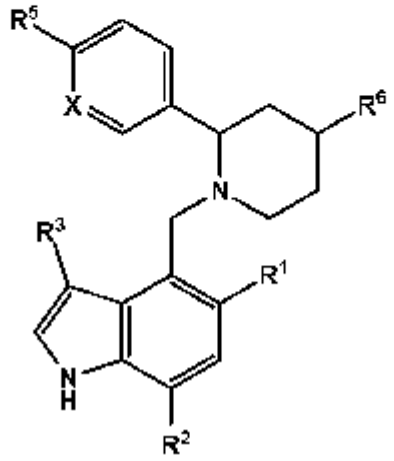


(IId) or

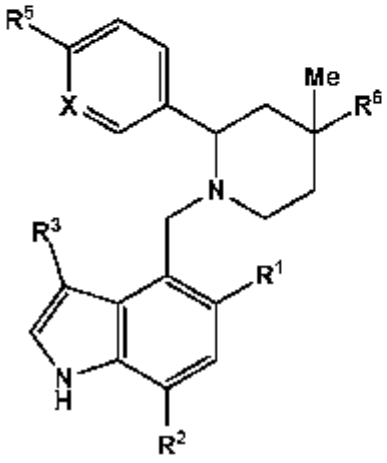


(IIe)

In a ninth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 8 in which the compound is represented by Formula (IIIa) or (IIIb):



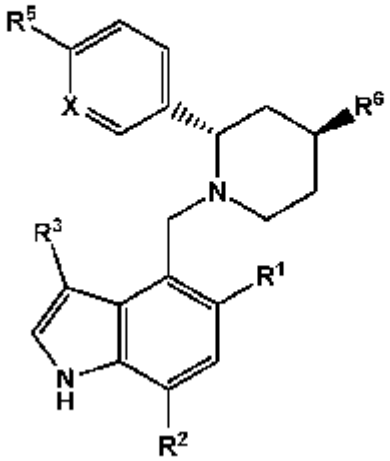
(IIIa) or



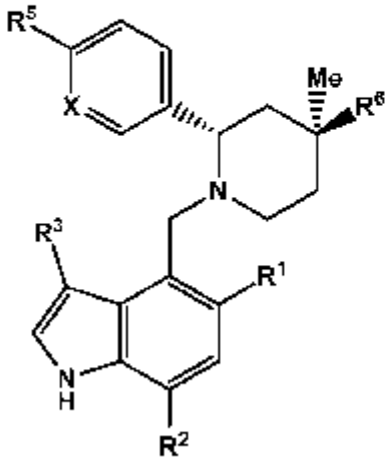
(IIIb)

Wherein X is N or CH.

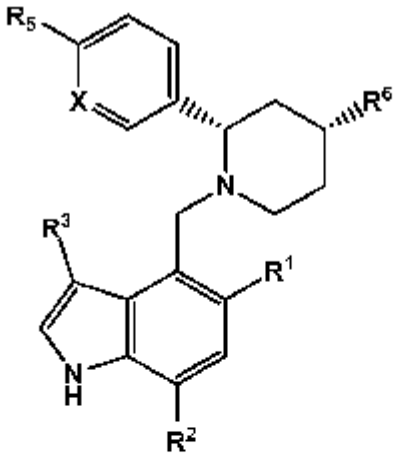
Certain preferred compounds of the ninth embodiment include compounds represented by Formula (IIIc), (IIId) or (IIIe):



(IIIc) or



(IIId) or



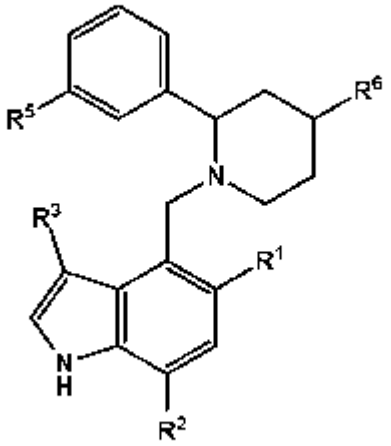
(IIIe).

In a tenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 8 in which R^4 is pyridin-3-yl which is substituted para to the piperidine ring with R^5.

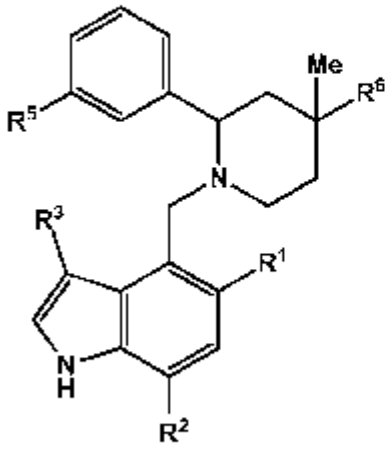
In an eleventh embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 8 in which R^1 is phenyl substituted para to the piperidine ring with R^5 and optionally substituted with fluoro, methoxy, hydroxymethyl or hydroxy.

In a twelvth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 8 in which R^1 is phenyl substituted para to the piperidine ring with R^5.

In a thirtheenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 8 in which Formula (IVa) or (IVb):

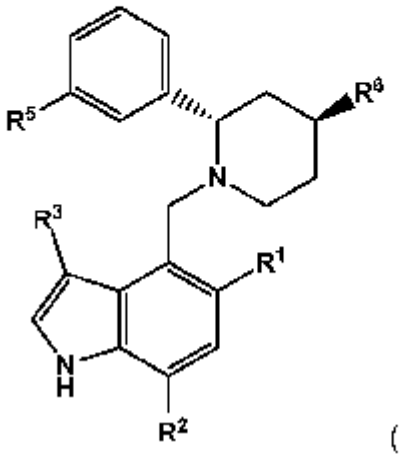


(IVa) or

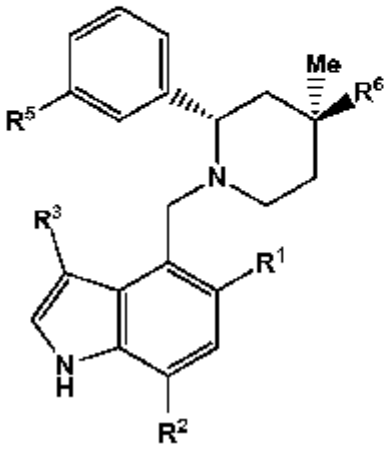


(IVb).

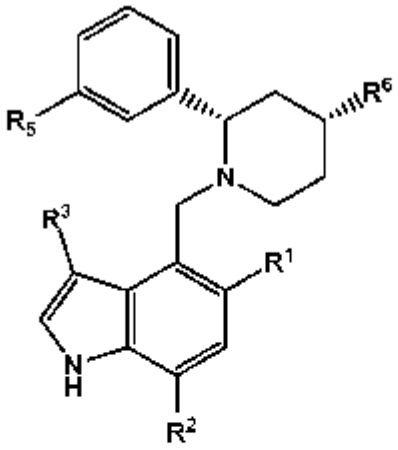
Certain preferred compounds of the thirteenth embodiment include compounds represented by Formula (IVc), (IVd) or (IVe):



(IVc) or



(IVd) or .



(IVe).

In a fourteenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of any one of embodiments 1 to 13 in which R^5 is CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 or tetrazolyl.

In a fifteenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of embodiment 1 in which compound is selected from the group consisting of:

1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol;

4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol;

(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzamide;

4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-fluorobenzoic acid;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic acid;

5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

3-fluoro-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic acid;

6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;

2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)picolinic acid;

2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylic acid;

2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic acid;

4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic acid;
1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile;
4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
5-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-((4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine;
(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanamine;
(4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;
4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;
3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;
(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
4-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamide;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamide;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide;

(4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)methanone;

N-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide;

N-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide;

4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoic acid;

4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

ethyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate;

ethyl 4-((2S,4S)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate and salts, stereoisomers and tautomers thereof.

In a sixteenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of embodiment 1 in which compound is selected from the group consisting of:

(-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2);

(±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-1);

(-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2);

(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

(±)-4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(±)-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol;

(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

(±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2);

(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzamide;

(±)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamide (single diastereomer);

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;

(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;

(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-fluorobenzoic acid;

(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic acid;

(-)-(*S*)-5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;

(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic acid;

(-)-(*S*)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

(+)-(*S*)-3-fluoro-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(-)-(*R*)-4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic acid;

(-)-(*S*)-6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic acid;

(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic acid;

(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid (single diastereomer);

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid);

(±)-2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

(±)-2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)picolinic acid;

(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylic acid;

(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic acid;

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic acid;
4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);
(±)-2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoic acid;
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-1);
(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-((2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
(+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(+)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid;
(-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);

(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide (diastereomer-1);

(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-2);

(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);

(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-2);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine-(diastereomer-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2);

(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanamine;

(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

(±)- (3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide;

(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)methanone;

N-(2-hydroxyethyl)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide;

(±)-*N*-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide;

ethyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate; ethyl 4-((2S,4S)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate and salts, stereoisomers and tautomers thereof.

In another embodiment, pharmaceutical compositions are provided which comprise one or more pharmaceutically acceptable carriers and a therapeutically effective amount of a compound of any one of formulae I, II, III or IV, or a subformulae thereof.

In another embodiment, combinations, in particular pharmaceutical combinations, are provided which comprise a therapeutically effective amount of the compound any one of formulae I, II, III or IV or a subformulae thereof.

In another embodiment, methods of modulating complement alternative pathway activity in a subject are provided which methods comprise administering to the subject a therapeutically effective amount of any one of formulae I, II, III or IV, or a subformulae thereof.

In yet other embodiments, methods of treating a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway, are provided, which methods comprise administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of any one of formulae I, II, III, IV, or a subformulae thereof.

In another embodiment, methods of treating age related macular degeneration in a subject are provided which methods comprise administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of any one of formulae I, II, III, IV, or a subformulae thereof.

In another aspect, the invention provides for the use of compounds of any one of formulae I, II, III, IV, or a subformulae thereof for use in the preparation of a medicament and more particularly for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by complement activation or activation of the complement alternative pathway. In certain other aspects, the invention provides for the use of a compound according of any one of formulae I, II, III, IV, or a subformulae thereof in the treatment of age-related macular degeneration.

In one embodiment, the invention provides a combination, in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula (I), (Ia) or subformulae thereof or any one of the specifically disclosed compounds of the invention and one or more therapeutically active agents (preferably selected from those listed *infra*).

For purposes of interpreting this specification, the following definitions will apply and whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

As used herein, the term "alkyl" refers to a fully saturated branched or unbranched hydrocarbon moiety having up to 20 carbon atoms. Unless otherwise provided, alkyl refers to

hydrocarbon moieties having 1 to 16 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 7 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2- dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-decyl and the like.

As used herein, the term "alkylene" refers to divalent alkyl group as defined herein above having 1 to 20 carbon atoms. It comprises 1 to 20 carbon atoms, Unless otherwise provided, alkylene refers to moieties having 1 to 16 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 7 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, methylene, ethylene, *n*-propylene, *iso*-propylene, *n*-butylene, *sec*-butylene, *iso*-butylene, *tert*-butylene, *n*-pentylene, isopentylene, neopentylene, *n*-hexylene, 3-methylhexylene, 2,2-dimethylpentylene, 2,3-dimethylpentylene, *n*-heptylene, *n*-octylene, *n*-nonylene, *n*-decylene and the like.

As used herein, the term "haloalkyl" refers to an alkyl as defined herein, that is substituted by one or more halo groups as defined herein. The haloalkyl can be monohaloalkyl, dihaloalkyl or polyhaloalkyl including perhaloalkyl. A monohaloalkyl can have one iodo, bromo, chloro or fluoro within the alkyl group. Dihaloalky and polyhaloalkyl groups can have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo groups within the alkyl. Typically the polyhaloalkyl contains up to 12, or 10, or 8, or 6, or 4, or 3, or 2 halo groups. Non-limiting examples of haloalkyl include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. A perhaloalkyl refers to an alkyl having all hydrogen atoms replaced with halo atoms.

The term "aryl" refers to an aromatic hydrocarbon group having 6-20 carbon atoms in the ring portion. Typically, aryl is monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl having 6-20 carbon atoms.

Furthermore, the term "aryl" as used herein, refers to an aromatic substituent which can be a single aromatic ring, or multiple aromatic rings that are fused together.

Non-limiting examples include phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, each of which may optionally be substituted by 1-4 substituents, such as alkyl, trifluoromethyl, cycloalkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, acyl, alkyl-C(O)-O-, aryl-O-, heteroaryl-O-, amino, thiol, alkyl-S-, aryl-S-, nitro, cyano, carboxy, alkyl-O-C(O)-, carbamoyl, alkyl-S(O)-, sulfonyl, sulfonamido, phenyl, and heterocyclyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to alkyl-O-, wherein alkyl is defined herein above. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-

propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, cyclopropyloxy-, cyclohexyloxy- and the like. Typically, alkoxy groups have about 1-7, more preferably about 1-4 carbons.

As used herein, the term "heterocyclyl" or "heterocyclo" refers to a saturated or unsaturated non-aromatic ring or ring system, *e.g.*, which is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, or 12-membered bicyclic or 10-, 11-, 12-, 13-, 14- or 15-membered tricyclic ring system and contains at least one heteroatom selected from O, S and N, where the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. The heterocyclic group can be attached at a heteroatom or a carbon atom. The heterocyclyl can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Examples of heterocycles include tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1, 4-dioxane, morpholine, 1,4-dithiane, piperazine, piperidine, 1,3-dioxolane, imidazolidine, imidazoline, pyrroline, pyrrolidine, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolane, dithiolane, 1,3-dioxane, 1,3-dithiane, oxathiane, thiomorpholine, and the like.

The term "heterocyclyl" further refers to heterocyclic groups as defined herein substituted with 1 to 5 substituents independently selected from the groups consisting of the following:

(a) alkyl;

(b) hydroxy (or protected hydroxy);

(c) halo;

(d) oxo, i.e., =O;

(e) amino, alkylamino or dialkylamino;

(f) alkoxy;

(g) cycloalkyl;

(h) carboxyl;

(i) heterocyclooxy, wherein heterocyclooxy denotes a heterocyclic group bonded through an oxygen bridge;

(j) alkyl-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) cyano;

(n) sulfamoyl or sulfonamido;

(o) aryl;

(p) alkyl-C(O)-O-;

(q) aryl-C(O)-O-;

(r) aryl-S-;

(s) aryloxy;

(t) alkyl-S-;

(u) formyl, i.e., HC(O)-;

(v) carbamoyl;

(w) aryl-alkyl-; and

(x) aryl substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino or halogen.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms. Unless otherwise provided, cycloalkyl refers to cyclic hydrocarbon groups having between 3 and 9 ring carbon atoms or between 3 and 7 ring carbon atoms, each of which can be optionally substituted by one, or two, or three, or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, alkyl-C(O)-, acylamino, carbamoyl, alkyl-NH-, (alkyl)$_2$N-, thiol, alkyl-S-, nitro, cyano, carboxy, alkyl-O-C(O)-, sulfonyl, sulfonamido, sulfamoyl, and heterocyclyl. Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl and the like. Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphthyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl and the like. Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl and the like.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a 5-14 membered monocyclic- or bicyclic- or tricyclic-aromatic ring system, having 1 to 8 heteroatoms selected from N, O or S. Typically, the heteroaryl is a 5-10 membered ring system (e.g., 5-7 membered monocycle or an 8-10 membered bicycle) or a 5-7 membered ring system. Typical heteroaryl groups include 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-pyrrolyl, 2-, 4-, or 5-imidazolyl, 3-, 4-, or 5- pyrazolyl, 2-, 4-, or 5-thiazolyl, 3-, 4-, or 5-isothiazolyl, 2-, 4-, or 5-oxazolyl, 3-, 4-, or 5-isoxazolyl, 3- or 5-1,2,4-triazolyl, 4- or 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, 3- or 4-pyridazinyl, 3-, 4-, or 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, and 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl.

The term "heteroaryl" also refers to a group in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, or 8- indolizinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8- purinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-quinolizinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinoliyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-phthalazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-naphthyridinyl, 2-, 3- , 5-, 6-, 7-, or 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 6-, or 7-pteridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,

7-, or 8-4aH carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-carbzaolylcarbazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-carbolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenanthridinyl, 1- , 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-acridinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-perimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, or 10-phenathrolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-phenazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenothiazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenoxazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or l-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10- benzisoqinolinyl, 2-, 3-, 4-, or thieno[2,3-b]furanyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, or 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl,2-, 3-, 5-, 6-, or 7-2H- furo[3,2-b]-pyranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, or 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl, 1-, 3-, or 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2-, 4-, or 54H-imidazo[4,5-d] thiazolyl, 3-, 5-, or 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl, 2-, 3-, 5-, or 6- imidazo[2,1-b] thiazolyl, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, or 9-furo[3,4-c]cinnolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, or 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 6-, or 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5- , 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 4-. 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl, 1-, 2-. 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9- benzoxapinyl, 2-, 4-, 5-, 6-. 7-, or 8-benzoxazinyl, 1-, 2-, 3-. 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, or 11-1H-pyrrolo[1,2-b][2]benzazapinyl. Typical fused heteroaryl groups include, but are not limited to 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzo[b]thienyl. 2-, 4-, 5- , 6-. or 7-benzoxazolyl. 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, and 2-. 4-. 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl.

A heteroaryl group may be substituted with 1 to 5 substituents independently selected from the groups consisting of the following:

(a) alkyl;

(b) hydroxy (or protected hydroxy);

(c) halo:

(d) oxo, i.e., =O;

(e) amino, alkylamino or dialkylamino;

(f) alkoxy;

(g) cycloalkyl;

(h) carboxyl;

(i) heterocyclooxy, wherein heterocyclooxy denotes a heterocyclic group bonded through an oxygen bridge;

(j) alkyl-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) cyano;

(n) sulfamoyl or sulfonamido;
(o) aryl;
(p) alkyl-C(O)-O-;
(q) aryl-C(O)-O-;
(r) aryl-S-;
(s) aryloxy;
(t) alkyl-S-;
(u) formyl, i.e., HC(O)-;
(v) carbamoyl;
(w) aryl-alkyl-; and
(x) aryl substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino or halogen.

As used herein, the term "halogen" or "halo" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

As used herein, the term "optionally substituted" unless otherwise specified refers to a group that is unsubstituted or is substituted by one or more, typically 1, 2, 3 or 4, suitable non-hydrogen substituents, each of which is independently selected from the group consisting of:

(a) alkyl;
(b) hydroxy (or protected hydroxy);
(c) halo;
(d) oxo, i.e., =O;
(e) amino, alkylamino or dialkylamino;
(f) alkoxy;
(g) cycloalkyl;
(h) carboxyl;
(i) heterocyclooxy, wherein heterocyclooxy denotes a heterocyclic group bonded through an oxygen bridge;
(j) alkyl-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) cyano;
(n) sulfamoyl or sulfonamido;
(o) aryl;
(p) alkyl-C(O)-O-;

(q) aryl-C(O)-O-;

(r) aryl-S-;

(s) aryloxy;

(t) alkyl-S-;

(u) formyl. i.e., HC(O)-;

(v) carbamoyl;

(w) aryl-alkyl-; and

(x) aryl substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino or halogen.

As used herein, the term "isomers" refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term "an optical isomer" or "a stereoisomer" refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. "Enantiomers" are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic" mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. The use of "rel" indicates that the diastereomeric orientation is known but the absolute stereochemistry is not. For example, the moniker "*rel-2S,4S*", as used herein, indicates the relative stereochemistry at the 2 and 4 positions is either 2S,4S or in the alternative 2R,4R. The absolute stereochemistry has not been determined but the optical rotation and/or chiral chromatography conditions will indicate which isomer is present. "Diastereoisomers" are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn-Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line or retention time on chiral chromatography separation. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-, or with the (+) or (-) sign. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral

reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration.

All tautomeric forms are also intended to be included.

As used herein, the terms "salt" or "salts" refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. "Salts" include in particular "pharmaceutical acceptable salts". The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesuflonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like.

Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

In another aspect, the present invention provides compounds of formula I in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate,

ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate,

benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the

present invention provides compounds of formula I in C1-C4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C1-C4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C1-C4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C1-C4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((+)-as TFA salt) in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C1-C4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C1-C4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen

phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid ((+)- as TFA salt) in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

In another aspect, the present invention provides (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate,

mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form. In yet another aspect, the present invention provides compounds of formula I in C_1-C_4alkyl sufonic acid, benzenesulfonic acid or mono-, di- or tri- C_1-C_4alkyl substituted benzene sufonic acid addition salt form.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{124}I, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H, ^{13}C, and ^{14}C , are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention and salts thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95%

deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

In certain embodiments, selective deuteration of compounds of Formula (I) include deuteration of R^1, R^2, R^5 and/or R^6, for example when any of R^1, R^2, R^5 and/or R^6 are methyl, methoxy, or ethoxy, the alkyl residue is preferably deuterated, e.g. CD_3, OCD_3 or OC_2D_5. when R^3 is alkanoyl, e.g., $C(O)CD_3$.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with solvents (including water). Therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to a recipient, e.g., water, ethanol, dimethylsulfoxide, acetone and other common organic solvents. The term "hydrate" refers to a molecular complex comprising a compound of the invention and water. Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula (I).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990,

pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder, or a disease or biological process (e.g., tissue regeneration and reproduction) (i) mediated by Factor B, or (ii) associated with Factor B activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of the complement alternative pathway; or (2) reducing or inhibiting the activity of Factor B; or (3) reducing or inhibiting the expression of Factor B; or (4) reducing or inhibiting activation of the complement system and particularly reducing or inhibiting generation of C3a, iC3b, C5a or the membrane attack complex generated by activation of the complement alternative pathway. In another non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting the activity of Factor B and/or the complement alternative pathway; or at least partially reducing or inhibiting the expression of Factor B and/or the complement alternative pathway. The meaning of the term "a therapeutically effective amount" as illustrated in the above embodiment for Factor B and/or the complement alternative pathway.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another

embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)-configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by

chiral chromatography, *e.g.*, high performance liquid chromatography (HPLC) or supercritical fluid chromatography (SFC) using a chiral adsorbent.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.* by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the

neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

The following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 250 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 250 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described under "Additional process steps".

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-

lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

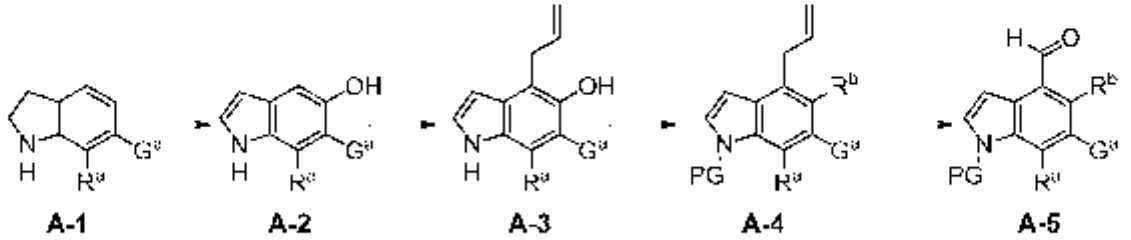
GENERAL SYNTHETIC ASPECTS

The following Examples serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof.

Typically, the compounds of formula (I) can be prepared according to the Schemes provided below.

Compounds such as **A-5**, wherein PG is a protecting group (preferably Boc or Ts), R^a is halo or alkyl, and R^b is alkoxy, and G^a is hydrogen or fluoro can be prepared by the general method outlined in **Scheme 1.**

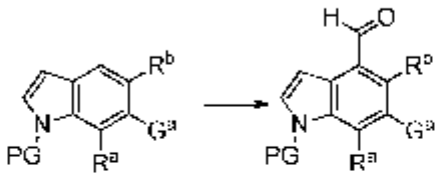
Scheme 1



Transformation of indoline **A-1** to the corresponding 5-hydroxyindole **A-2** can be accomplished by treatment with potassium nitrosodisulfonate preferably in a solvent mixture of acetone/aq. buffer at pH=7 either at 0 °C or at room temperature. The hydroxy group of **A-2** can then be alkylated utilizing a Mitsunobu-type reaction with allyl alcohol in a suitable solvent such as toluene. The product can then be converted to C-allyl derivatives such as **A-3** by thermally promoted sigmatropic rearrangement at temperatures between 200 °C and 250 °C without the use of solvent. Compound **A-3** can then be reacted with alcohols (e.g. MeOH, BnOH) utilizing Mitsunobu-type conditions permitting differentiation at R^b. Subsequent protection of the nitrogen of the indole employing TsCl and an appropriate base, preferably NaH, or alternatively with Boc_2O in the presence of a catalytic amount of DMAP can afford compounds such as **A-4.** Isomerization of the double bond of **A-4** can be accomplished via treatment with $Pd(OAc)_2$ in hexafluoroisopropyl alcohol (HFIPA). Cleavage of the olefin can then be effected by reaction with osmium tetraoxide and sodium periodate to afford **A-5**.

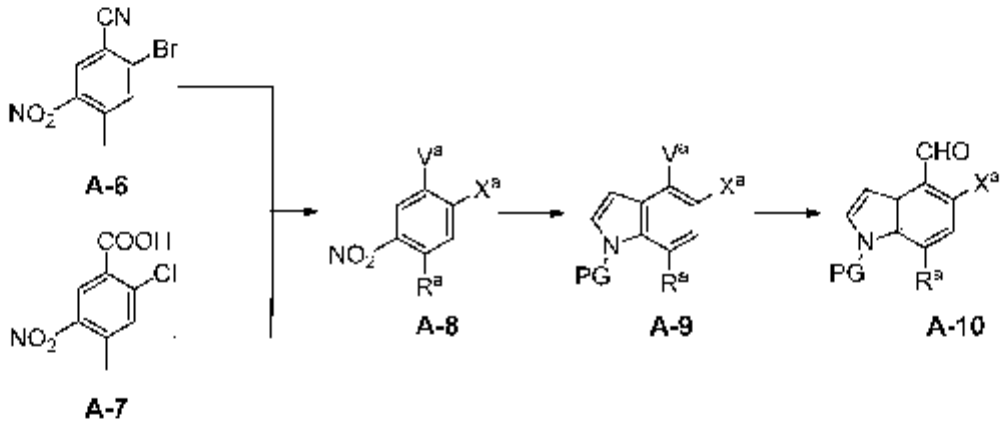
Alternatively, compounds such as **A-5,** wherein PG is a protecting group (preferably Boc), R^a is alkyl, R^b is alkoxyl, and G^a is hydrogen can be also prepared by formylation of indole **A-5a** using Vilsmeier-type reagents such as *N*-(chloromethylene)-*N*-methylbenzenaminium chloride in acetonitrile at temperatures between 0°C and room temperature as shown in **Scheme 1b**.

Scheme 1b



Compounds such as **A-10**, wherein is X^a is Cl, Br, or SMe, can be prepared according to **Scheme 2.**

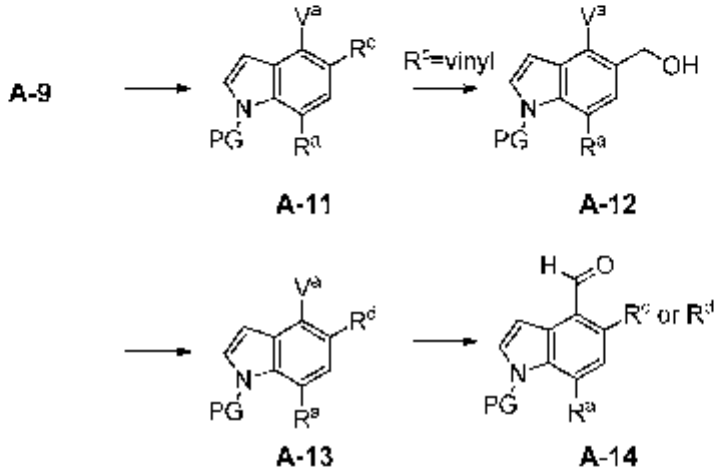
Scheme 2



Nucleophilic aromatic substitution of **A-6** (CAS: 1202858-65-8) can be achieved by sodium thiomethoxide in DMF at 60 °C to afford **8** (X^a=SMe). Alternatively, **A-7** (CAS: 101580-96-5) can be transformed into **A-8** (X^a= Cl, V^a= CH_2OTHP) by reduction employing 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yl carbonochloridate and $NaBH_4$, followed by protection of the resulting hydroxy with 3,4-dihydro-2*H*-pyran in the presence of TsOH. Transformation of **A-8** (V^a is either CN or CH_2-OTHP) to the indole **A-9** can be achieved by Bartoli reaction using vinylmagnesium bromide in THF at temperatures ranging from -78 °C to room temperature, followed by protection of the indole. Protection can be effected by employing TsCl and an appropriate base preferably NaH, or alternatively protection can be accomplished with Boc_2O in the presence of a catalytic amount of DMAP. The aldehyde **A-10** can be accessed when V^a = CN by reduction with DIBAL followed by acid hydrolysis, preferably employing aq. HCl. Alternatively, when V^a=CH_2OTHP, **A-10** can be accessed by deprotection of the THP protecting group via acid mediated hydrolysis preferably employing TsOH in EtOH, followed by oxidation preferably using MnO_2 or SO_3-pyridine complex.

Compounds such as **A-14**, wherein R^c is alkyl and R^d is CH_2O-alkyl, or CH_2-phthaloyl, can be prepared according to **Scheme 3.**

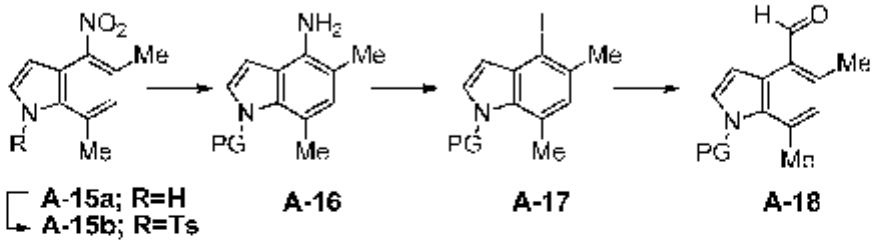
Scheme 3



Indole **A-9** (X^a= Cl or Br, V^a= CN or CH_2OTHP) can be transformed to **A-11** wherein R^c= alkyl or vinyl utilizing a Suzuki-coupling with an appropriate boronate (such as alkyl trifluoroborates, or 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane-pyridine complex). Alternatively a Negishi-type coupling employing an alkylzinc halide can be used in place of the Suzuki reaction. **A-11** (R^c = vinyl) can be further transformed into **A-12** by a dihydroxyation preferably employing ADmix-α, followed by oxidative cleavage using $NaIO_4$ and reduction of the resulting aldehyde with $NaBH_4$. Alkylation of the hydroxy group of **A-12** can be achieved by deprotonation with an appropriate base, preferably NaH, and reaction with an appropriate electrophile such as MeI or SEM-Cl to afford **A-13**. Alternatively **A-12** can undergo Mitsunobu reaction with phthalimide. Lastly, indoles of type **A-13** can be converted to **A-14** in accordance with **Scheme 2** (i.e. A-9 → A-10).

Aldehyde such as **A-18** can be prepared as described in **Scheme 4.**

Scheme 4

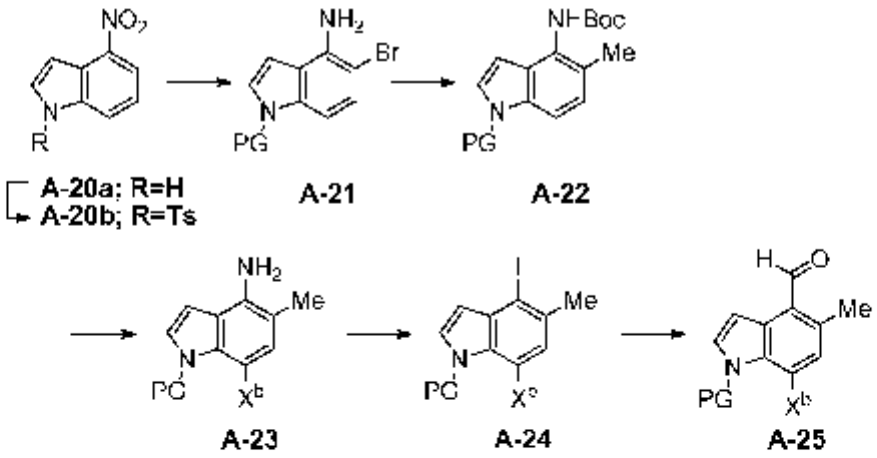


Indole **A-15a** (CAS: 1190314-35-2) can be protected by employing TsCl and an appropriate base, preferably NaH, to afford **A-15b.** Reduction of the nitro functionality, preferably by employing

zinc metal in a solvent mixture of EtOAc/MeOH, can afford aniline **A-16**, which can be converted to iodide **A-17** upon treatment with $NaNO_2$, followed by I_2. Treatment of **A-17** with butyl lithium in the presence of DMF can provide the aldehyde **A-18.**

Compounds such **A-25** where X^b = Cl, or Br, can be prepared by the sequence described in **Scheme 5.**

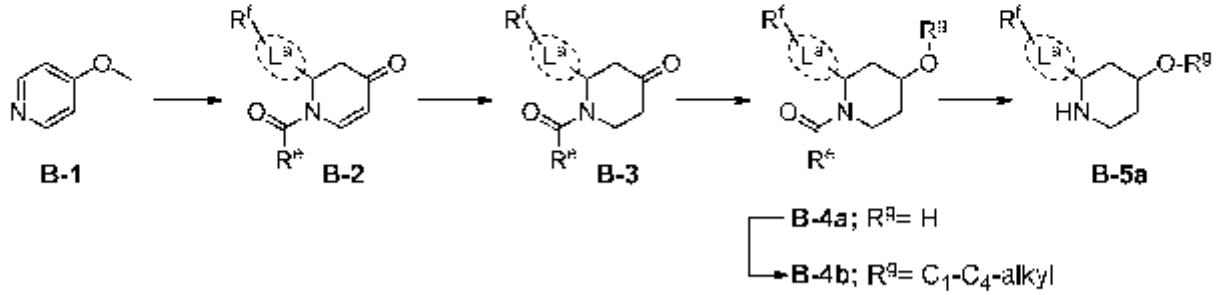
Scheme 5



Indole **A-20a** (CAS: 4769-97-5) can be protected by employing TsCl and an appropriate base, preferably NaH, to afford **A-20b.** Reduction of the nitro functionality of **A-20b**, preferably employing zinc metal in a solvent mixture of EtOAc/MeOH, followed by bromination, preferably with NBS, can afford **A-21**. Boc protection of the aniline **A-21** followed by Suzuki-coupling using potassium methyltrifluoroborate can afford **A-22.** Acid mediated deprotection of the Boc group of **A-22,** followed by halogenation using NBS or NCS can yield halides of type **A-23.** Transformation of the aniline **A-23** to aldehyde **A-25** can be accomplished in accordance with **Scheme 4** (i.e. A-17→ A-18).

Compounds such as **B-5a**, wherein R^f is H, F, Cl, Br, SMe, or CN; and R^s= H or C_1-C_4 alkyl; and L^a is an aryl group optionally substituted with -R^f; can be prepared by the general method outlined in **Scheme 6.**

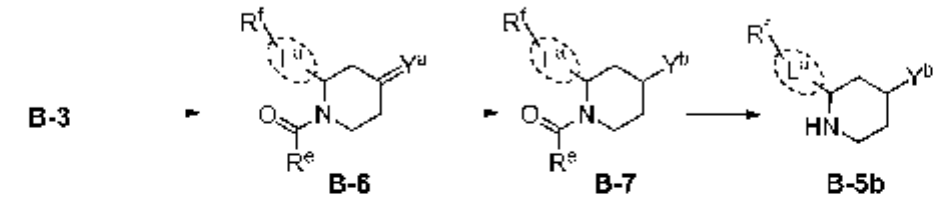
Scheme 6



4-Methoxypyridine **B-1** can be transformed to compound **B-2**, wherein R^c is an alkoxy group (preferably -OPh, -OBn or -O*t*Bu), by in situ *N*-acylation with a chloroformate such as benzyl or phenyl chloroformate, followed by addition of an arylmagnesium halide, and subsequent acid mediated hydrolysis, preferably employing aqueous HCl. Alternatively, **B-2** when R^c= O*t*Bu can be synthesized by the following sequence: reaction of **B-1** with phenyl chloroformate; treatment with an aryl Grignard reagent to install L^a; treatment with KO*t*Bu to convert the phenyl chloroformate to the Boc protecting group; and then acid mediated hydrolysis to reveal the ketone. The double bond of **B-2** can then undergo reduction utilizing a suitable choice of reagents such as L-Selectride®, or a reducing metal such as zinc, to afford ketone **B-3**. The reduction may also be effected by the hydrogenation over Pd/C under a pressurized hydrogen atmosphere ranging up to 20 bar. **B-3** can then be converted to the corresponding alcohol **B-4a** (R^g=H) employing a reducing reagent such as $NaBH_4$ or $LiBH_4$. Alkylation of **B-4a** can be achieved by reaction with an electrophile such as MeI or EtI in the presence of a base such as NaH in a suitable solvent such as DMF, to provide **B-4b** (R^g= C $_{1-4}$alkyl). Lastly, deprotection of **B-4a** and **B-4b** can furnish **B-5a** by employing conditions such as aqueous basic hydrolysis (R^e= OPh), catalytic hydrogenation (R^e= OBn), or acid treatment (R^e= O*t*Bu).

Compounds such as **B-5b**, wherein Y^b is C_1-C_4-alkyl, CH_2OH, CH_2CN or NH-Cbz; can be prepared by the general method outlined in **Scheme 7**.

Scheme-7

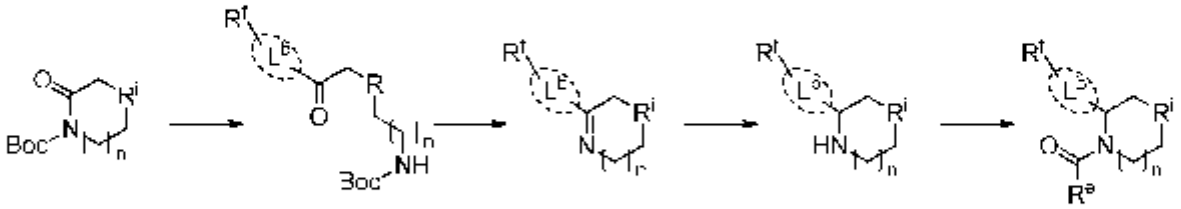


B-3 can undergo a Wittig-type reaction utilizing an alkylphosphonium halide such as methyltriphenylphosphonium bromide (Y^a= CH_2), ethyltriphenylphosphoniym bromide (Y^a= $CHCH_3$), or a Horner-Wadsworth-Emmons type reaction employing diethyl cyanomethylphosphonate (Y^a=

CHCN) to furnish **B-6**. **B-6**, when Y^a =CH_2, can undergo hydroboration employing 9-BBN, followed by the treatment with hydrogen peroxide, to afford **B-7** (Y^b= CH_2OH). In addition, hydrogenation of **B-6**, when Y^a= $CHCH_3$ or CHCN, can afford **B-7** (Y^b= CH_2CH_3 or CH_2CN, respectively), which can be a mixture of diastereomer. Alternatively, compound **B-7** (when Y^b= NHCbz) can be obtained by a condensation of **B-3** with *tert*-butyl sulfinylamide in the presence of a dehydrating reagent, such as $Ti(OiPr)_4$ or $Zr(OtBu)_4$, followed by reduction of the sulfinylimine with $NaBH_4$. The resulting sulfinylamide can then be treated with an appropriate acid such as HCl in methanol to afford the corresponding primary amine, which can then be reacted with Cbz-Cl to provide **B-7** (Y^b= NHCbz). Transformation from **B-7** to **B-5b** can be achieved by the standard methods as mentioned above (e.g. **B-4** to **B-5a**).

Alternatively, compounds such as **B-11** and **B-5c**, wherein: L^b= L^a, or a heterocycle which is optionally substituted with R^f; R^i= -CH_2-, -CH(OTBDPS)-, -CH(OH)-, or -$C(Me)_2$-; and n= 0 or 1; can be prepared according to **Scheme 8a.**

Scheme 8a



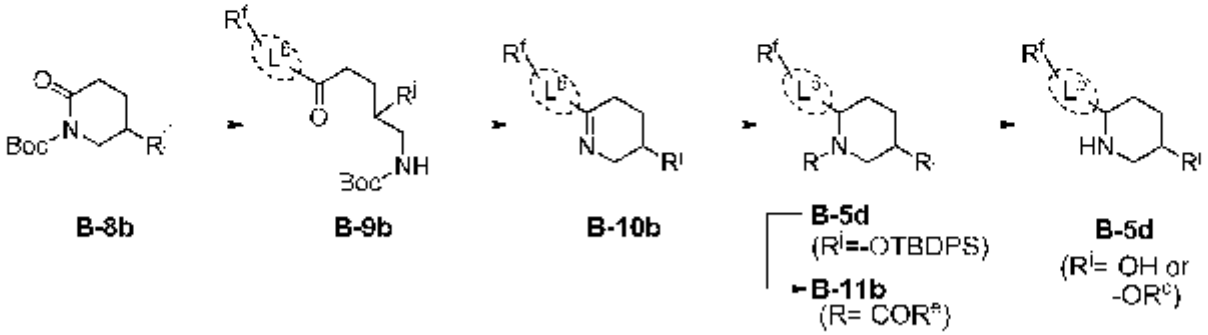
B-8 **B-9** **B-10** **B-5c** **B-11**

B-8 can be reacted with the appropriate Grignard reagents such as (4-(methylthio)phenyl)magnesium bromide, to furnish **B-9.** Deprotection of the Boc group of **B-9** can be achieved by treatment with a suitable acid and solvent such as HCl in dioxane. Subsequent dehydration employing a reagent such as $Ti(OiPr)_4$ can afford the corresponding cyclic imine **B-10**. Alternatively, **B-10** can be accessed directly by a treatment of **B-9** with TMSOTf in the presence of 2,6-lutidine. **B-10** can then be reduced employing reagents such as $NaBH_4$, to afford **B-5c.**

Compounds such as **B-5c** when R^i= -CH(OTBDPS)- can then be transformed to the corresponding alcohol (**B-11** when R^i= -CH(OH)-) as follows: protection of the nitrogen with an appropriate group such as Boc or Cbz; deprotection of the TBDPS group by a treatment with nucleophilic fluoride anion preferably via the use of TBAF in THF or by hydrolysis with HCl in MeOH; and then by methods described in **Scheme 6** (e.g. **B-4a** to **B-5a**) to liberate the amine.

Alternatively, compounds such as **B-11b** and **B-5d**, wherein: R^i= OTBDPS or OR^9; can be prepared according to **Scheme 8b**.

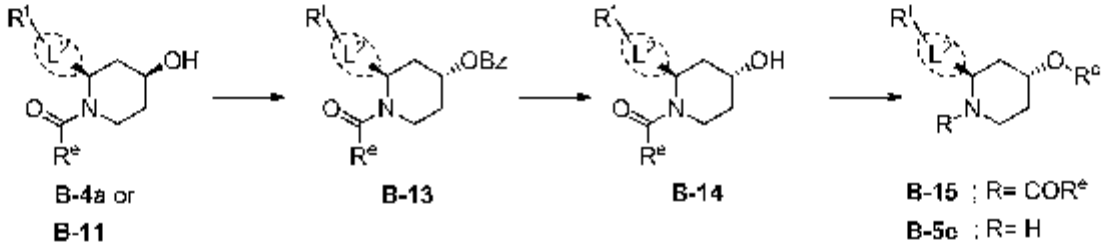
Scheme 8b



B-8b (when R^j= CH(OTBDPS)) can be reacted with the appropriate Grignard reagents such as (4-cyanophenyl)magnesium bromide, to furnish **B-9b.** Deprotection of the Boc group of **B-9b**, followed by the imine formation can be achieved by treatment with TMSOTf in the presence of 2,6-lutidine to afford **B-5d** (R^j= OTBDPS), which can then be transformed to **B-11b**. **B-11b** (when R^j= OTBDPS) can then be tansformed to **B-5d** (where R^j= OH, or OR^c) by the standard methods described in **Scheme 6.**

Compounds such as **B-4a** or **B-11** can be transformed to the corresponding diastereomer as shown in **Scheme 9**. Of note, the relative stereochemistry shown in **Scheme 9** is intended for illustrative purposes only and does not specify a particular absolute configuration. Typically, reactions provide a mixture of diastereomers generally with one diastereomer in excess of the other.

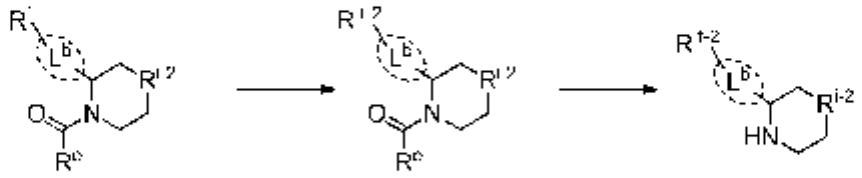
Scheme 9



Stereochemical inversion of the hydroxy of **B-4a** or **B-11** can be achieved by reaction with a carboxylic acid such as benzoic acid under Mitsunobu-type reaction conditions in a suitable solvent, preferably in THF, to provide **B-13.** Subsequent saponification employing conditions such as K_2CO_3 in methanol can give **B-14**. **B-14** can then be transformed to **B-15**, and then to amine **B-5e** employing similar methods as described in **Scheme 6** (e.g. **B-4a** to **B-5a**).

Compounds such as **B-5f**; wherein R^{f-2} is COO-alkyl; and R^{f-7} is -CH(OR^9)- or -C(Me)$_2$-; can be prepared according to **Scheme 10**.

Scheme 10

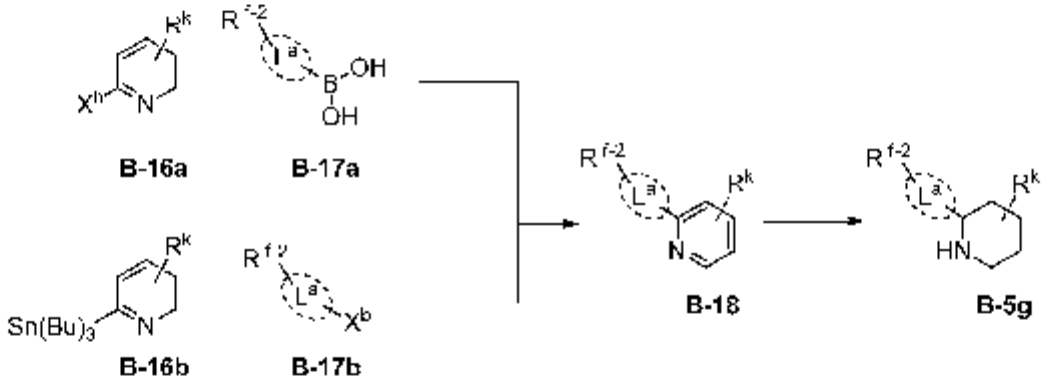


B-4a, B-4b, B-11, B-15 **B-4c** **B-5f**

B-4a, **B-4b**, **B-11**, or **B-15** when R^f= CN can undergo hydrolysis of the nitrile group by employing a source of hydroxide, preferably barium hydroxide, in a suitable solvent preferably a mixture of *i*PrOH/H_2O, at temperatures between 80 °C and 110 °C. The subsequent acid can then be transformed to corresponding alkyl esters **B-4c** utilizing reagents such as trimethylsilyldiazomethane in a solvent mixture of toluene/methanol (R^{f-2}= CO_2Me), or via treatment with an anhydrous alcoholic solvent with an acid such as methanolic HCl. Alternatively **B-4b**, **B-11**, or **B-15** when R^f= Cl or Br can be transformed to **B-4c** respectively by a carbonylation employing carbon monooxide in the presence of a base, such as triethylamine and a palladium catalysts with an appropriate ligand such as (*rac*-BINAP)$PdCl_2$ in a suitable solvent such as methanol. Deprotection of **B-4c** can be accomplished by applying methods as described in **Scheme 6** to afford **B-5f**.

Compounds such as **B-5g** wherein R^k= alkyl, can be prepared according to **Scheme 11**.

Scheme 11



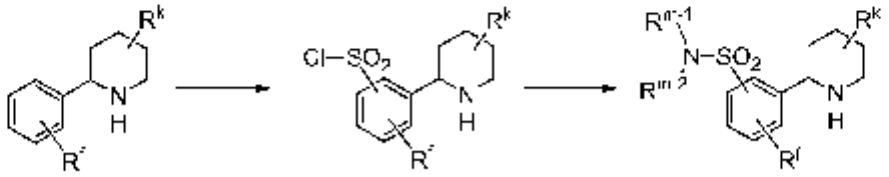
B-16a **B-17a** **B-18** **B-5g**

B-16b **B-17b**

Compounds of type **B-16a** (when X^h= Cl, Br or I) can be reacted with an appropriately substituted organoboronate (**B-17a**) utilizing Suzuki-type reaction conditions to provide **B-18.** Alternatively, **B-18** can be prepared from compounds type **B-16b** and **B-17b** via Stille type coupling method. A reduction of the pyridine ring of **B-18** can be accomplished by treatment with a catalyst such as PtO_2 under a hydrogen atmosphere in a suitable solvent such as methanol in the presence of an acid such as HCl, to afford piperidine **B-5g**.

Compounds such as **B-5h**; can be prepared by the route depicted in **Scheme 12** wherein R^{m-1} and R^{m-2} are independently selected from hydrogen or alkyl.

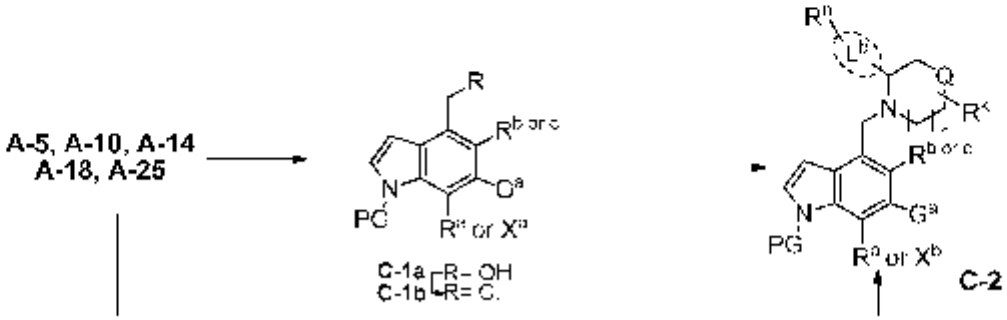
Scheme 12



Sulfonylation of compounds such as **B-19** when R^f= H, Br, Cl, or F, can be accomplished by employing a reagent such as chlorosulfonic acid to afford **B-20**, which can subsequently be treated with a wide variety of primary (R^{m-1}-NH_2) and secondary amines ($R^{m-1}R^{m-2}$-NH) such as ammonia or methylamine, to furnish **B-5h**.

Compounds such as **C-2** wherein R^1= -R^f, R^{f-2}, or -$SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$; and Q= R^i, R^{i-2} or O; and R^b and R^c are independent groups respectively; can be prepared as outlined in **Scheme 13.**

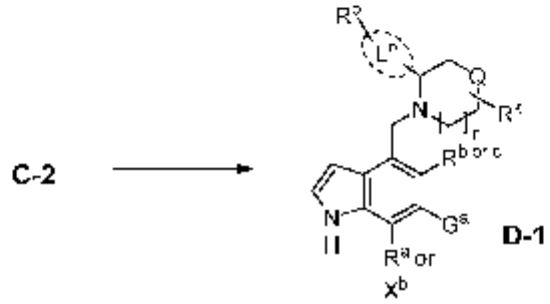
Scheme 13



Indole aldehydes such as **A-5**, **A-10**, **A-14**, **A-18** or **A-25**, can be reduced by a hydride donating reagent in a suitable solvent such as $NaBH_4$ in a mixture of methanol/THF, to provide **C-1a**. Subsequent, conversion of the resulting hydroxy to chloride **C-1b** can be accomplished by treatment with methanesulfonyl chloride and Et_3N, or by directly reacting with (chlormethylene)dimethylammonium chloride. **C-1b** can be reacted with a cyclic amine such as **B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e B-5f, B-5g, B-5h,** or commercially available cyclic amines such as **4-**(morpholin-3-yl)benzoic acid ester in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as DMSO at temperatures ranging from 0 °C to 100 °C to afford **C-2**. Alternatively, aldehydes **A-5**, **A-10**, **A-14**, **A-18** or **A-25** can be coupled with the cyclic amines described above employing reductive alkylation conditions, e.g. treatment with sodium triacetoxyborohydride in DCE, to provide **C-2**.

Compounds such as **D-1** wherein R^o= R^n, $CONH_2$, or COOH, can be prepared according to **Scheme 14.**

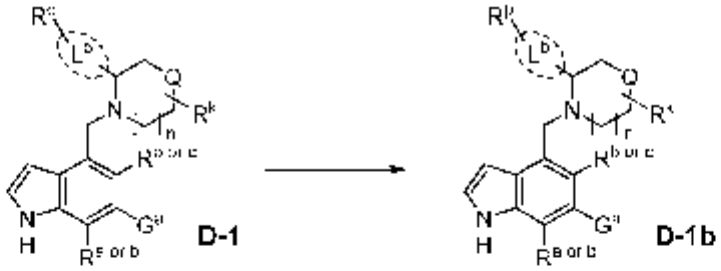
Scheme 14



Deprotection of PG (PG= Ts or Boc) in compound **C-2** can be achieved by a treatment with a base such as KOH in a suitable solvent such as ethanol at temperatures ranging from 80 to 120°C under microwave irradiation, to afford **D-1**. Deprotection of PG from **C-2** when R^o= CN can also result in concomitant reaction of the nitrile to provide **D-1** wherein R^o= -COOH or $-CONH_2$. Alternatively, transformation of **C-2,** when (PG= Boc), to **D-1** can be accomplished by a treatment with a source of hydroxide such as KOH or LiOH in a suitable solvent system such as a mixture of THF/methanol/H_2O at temperatures ranging from room temperature to 100 °C. In addition, treatment of **C-2**, when PG= Boc, with an appropriate acid such as TFA in a solvent such as CH_2Cl_2 at temperature preferably 0°C can provide **D-1**.

Compounds such as **D-1b** wherein R^o= CH_2OH, CH_2NH_2, $CONR^{n-1}R^{n-2}$, or tetrazole, can be prepared according to **Scheme 15**.

Scheme 15



D-1 when R^o= COOR, COOH, or CN, can be further elaborated utilizing a reducing reagent such as $LiAlH_4$ in a suitable solvent such as THF at temperatures between 0 and 50 °C, to provide **D1-b** (R^n= CH_2OH, CH_2NH_2). Alternatively, **D-1,** when R^o= COOH, can also be coupled with a wide variety of primary and secondary amines ($HNR^{n-1}R^{n-2}$) such as methylamine, or sulfonamides such as methanesulfonamide by employing amide bond forming conditions of those that are well known

to those skilled in the art, to provde amides of type **D-1b**. In addition, **D-1** when R^9= CN can be transformed to **D-1b** (R^9= tetrazole) by a treatment with azide containing reagents such as sodium azide in the presence of catalysts such as triethylamine hydrochloride in a suitable solvent such as chlorobenzene at elevated temperatures between 100°C and 150°C.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure materials.

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known *to those skilled in the art*. All tautomeric forms are also intended to be included.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In a further embodiment, the composition comprises at least two pharmaceutically acceptable carriers, such as those described herein. For purposes of the present invention, unless designated otherwise, solvates and hydrates are generally considered compositions. Preferably, pharmaceutically acceptable carriers are sterile. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with one or more of:

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and
e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, solutions, suspensions and the like, for topical administration are also contemplated as being within the scope of this invention.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

Prophylactic and Therapeutic Uses

The compounds of formula I in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. Factor B modulating properties, complement pathway modulating properties and modulation of the complement alternative pathway properties, e.g. as indicated in *in vitro* and *in vivo* tests as provided in the next sections and are therefore indicated for therapy.

The present invention provides methods of treating a disease or disorder associated with increased complement activity by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compounds of Formula (I) of the invention. In certain aspects, methods are provided for the treatment of diseases associated with increased activity of the C3 amplification loop of the complement pathway. In certain embodiments, methods of treating or preventing compelment mediated diseases are provided in which the complement activation is induced by antibody-antigen interactions, by a component of an autoimmune disease, or by ischemic damage.

In a specific embodiment, the present invention provides a method of treating or preventing age-related macular degeneration (AMD) by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of Formula (I) of the invention. In certain embodiments, patients who are currently asymptomatic but are at risk of developing a symptomatic macular degeneration related disorder are suitable for administration with a compound of the invention. The methods of treating or preventing AMD include, but are not limited to, methods of treating or preventing one or more symptoms or aspects of AMD selected from formation of ocular drusen, inflammation of the eye or eye tissue, loss of photoreceptor cells, loss of vision (including loss of visual acuity or visual field), neovascularization (including CNV), retinal detachment, photoreceptor degeneration, RPE degeneration, retinal degeneration, chorioretinal degeneration, cone degeneration, retinal dysfunction, retinal damage in response to light exposure, damage of the Bruch's membrane, and/or loss of RPE function.

The compound of Formula (I) of the invention can be used, *inter alia*, to prevent the onset of AMD, to prevent the progression of early AMD to advanced forms of AMD including neovascular AMD or geographic atrophy, to slow and/or prevent progression of geographic atrophy, to treat or prevent macular edema from AMD or other conditions (such as diabetic retinopathy, uveitis, or post surgical or non-surgical trauma), to prevent or reduce the loss of vision from AMD, and to improve

vision lost due to pre-existing early or advanced AMD. It can also be used in combination with anti-VEGF therapies for the treatment of neovascular AMD patients or for the prevention of neovascular AMD. The present invention further provides methods of treating a complement related disease or disorder by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound(s) of the invention, wherein said disease or disorder is selected from uveitis, adult macular degeneration, diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, and retinal vein occlusion.

In some embodiments, the present invention provides methods of treating a complement related disease or disorder by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compounds of the invention. Examples of known complement related diseases or disorders include: neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, thermal injury including burns or frostbite, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration and neural regeneration. In addition, other known complement related disease are lung disease and disorders such as dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, inert dusts and minerals (*e.g.*, silicon, coal dust, beryllium, and asbestos), pulmonary fibrosis, organic dust diseases, chemical injury (due to irritant gases and chemicals, *e.g.*, chlorine, phosgene, sulfur dioxide, hydrogen sulfide, nitrogen dioxide, ammonia, and hydrochloric acid), smoke injury, thermal injury (*e.g.*, burn, freeze), asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, uveitis (including Behcet's disease and other sub-types of uveitis), antiphospholipid syndrome.

In a specific embodiment, the present invention provides methods of treating a complement related disease or disorder by administering to a subject in need thereof an effective amount of the

compounds of the invention, wherein said disease or disorder is asthma, arthritis (e.g., rheumatoid arthritis), autoimmune heart disease, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ischemia-reperfusion injuries, Barraquer-Simons Syndrome, hemodialysis, anca vasculitis, cryoglobulinemia, systemic lupus, lupus erythematosus, psoriasis, multiple sclerosis, transplantation, diseases of the central nervous system such as Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions, atypicaly hemolytic uremic syndrome (aHUS), glomerulonephritis (including membrane proliferative glomerulonephritis), dense deposit disease, blistering cutaneous diseases (including bullous pemphigoid, pemphigus, and epidermolysis bullosa), ocular cicatrical pemphigoid or MPGN II.

In a specific embodiment, the present invention provides methods of treating glomerulonephritis by administering to a subject in need thereof an effective amount of a composition comprising a compound of the present invention. Symptoms of glomerulonephritis include, but not limited to, proteinuria: reduced glomerular filtration rate (GFR); serum electrolyte changes including azotemia (uremia, excessive blood urea nitrogen--BUN) and salt retention, leading to water retention resulting in hypertension and edema; hematuria and abnormal urinary sediments including red cell casts; hypoalbuminemia; hyperlipidemia; and lipiduria. In a specific embodiment, the present invention provides methods of treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) by administering to a subject in need thereof an effective amount of a composition comprising an compound of the present invention with or without concomitent administration of a complement C5 inhibitor or C5 convertase inhibitor such as Soliris.

In a specific embodiment, the present invention provides methods of reducing the dysfunction of the immune and/or hemostatic systems associated with extracorporeal circulation by administering to a subject in need thereof an effective amount of a composition comprising an compound of the present invention. The compounds of the present invention can be used in any procedure which involves circulating the patient's blood from a blood vessel of the patient, through a conduit, and back to a blood vessel of the patient, the conduit having a luminal surface comprising a material capable of causing at least one of complement activation, platelet activation, leukocyte activation, or platelet-leukocyte adhesion. Such procedures include, but are not limited to, all forms of ECC, as well as procedures involving the introduction of an artificial or foreign organ, tissue, or vessel into the blood circuit of a patient. More particularly, such procedures include, but are not limited to, transplantation procedures including kidney, liver, lung or heart transplant procedures and islet cell transplant procedures.

In other embodiments, the compounds of the invention are suitable for use in the treatment of diseases and disorders associated with fatty acid metabolism, including obesity and other metabolic disorders.

In another embodiment, the compounds of the invention may be used in blood ampules, diagnostic kits and other equipment used in the collection and sampling of blood. The use of the compounds of the invention in such diagnostic kits may inhibit the ex vivo activation of the complement pathway associated with blood sampling.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro* & *in vivo* methods.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of formula (I) and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition mediated by alternative complement pathway. Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) in separate form, *e.g.* in the form of a kit.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I). In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

Accordingly, the invention provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway, wherein the medicament is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway, wherein the compound of formula (I) is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway and/or Factor B, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of formula (I). The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway and/or Factor B, wherein the compound of formula (I) is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent

for use in a method of treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway and/or Factor B, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway and/or Factor B, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by the complement alternative pathway and/or Factor B wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with a compound of formula (I).

The pharmaceutical compositions can be administered alone or in combination with other molecules known to have a beneficial effect on retinal attachment or damaged retinal tissue, including molecules capable of tissue repair and regeneration and/or inhibiting inflammation. Examples of useful, cofactors include complement inhibitors (such as inhibitors of Factor D, C5a receptor and antibody or Fabs against C5, C3, properidin, factor H, and the like), anti-VEGF agents (such as an antibody or FAB against VEGF, e.g., Lucentis or Avastin), basic fibroblast growth factor (bFGF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), axokine (a mutein of CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), neutrotrophin 3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4), nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor II, prostaglandin E2. 30 kD survival factor, taurine, and vitamin A. Other useful cofactors include symptom-alleviating cofactors, including antiseptics, antibiotics, antiviral and antifungal agents and analgesics and anesthetics. Suitable agents for combination treatment with the compounds of the invention include agents known in the art that are able to modulate the activities of complement components.

A combination therapy regimen may be additive, or it may produce synergistic results (*e.g.*, reductions in complement pathway activity more than expected for the combined use of the two agents). In some embodiments, the present invention provide a combination therapy for preventing and/or treating AMD or another complement related ocular disease as described above with a compound of the invention and an anti-angiogenic, such as anti-VEGF agent (including Lucentis Avastin and VEGF-R2 inhibitors including pazopanib, sutent, inifanib, and VEGF-R2 inhibitors disclosed in WO2010/066684) or photodynamic therapy (such as as verteporfin).

In some embodiments, the present invention provide a combination therapy for preventing and/or treating autoimmune disease as described above with a compound of the invention and a B-Cell or T-Cell modulating agent (for example cyclosporine or analogs thereof, rapamycin, RAD001 or analogs thereof, and the like). In particular, for multiple sclerosis therapy may include the

combination of a compound of the invention and a second MS agent selected from fingolimod, cladribine, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex and the like.

In one embodiment, the invention provides a method of modulating activity of the complement alternative pathway in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula (I). The invention further provides methods of modulating the activity of the complement alternative pathway in a subject by modulating the activity of Factor B, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of Formula (I).

In one embodiment, the invention provides a compound according to the definition of formula (I), (Ia), or any subformulae thereof, for use as a medicament.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula (I), (Ia), or any subformulae thereof, for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by complement activation. In particular, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula (I), (Ia), or any subformulae thereof, for the treatment of a disorder or disease mediated by activation of the complement alternative pathway.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula (I), (Ia), or a subformulae thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject characterized by activation of the complement system. More particularly in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder in a subject characterized by over activiation of the complement alternative pathway.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula (I), (Ia), or subformulae thereof for the treatment of a disorder or disease in a subject characterized by activation of the complement system. More particularly, the invention provides uses of the compounds provided herein in the treatment of a disease or disorder characterized by over activiation of the complement alternative pathway or the C3 amplification loop of the alternative pathway. In certain embodiments, the use is in the treatment of a disease or disorder is selected from retinal diseases (such as age-related macular degeneration).

The present invention provides use of the compounds of the invention for treating a disease or disorder associated with increased complement activity by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compounds of Formula (I) of the invention. In certain aspects, uses are provided for the treatment of diseases associated with increased activity of the C3 amplification loop of the complement pathway. In certain embodiments, uses of treating or preventing compelment mediated diseases are provided in which the complement activation is

induced by antibody-antigen interactions, by a component of an autoimmune disease, or by ischemic damage.

In a specific embodiment, the present invention provides use of the compounds of the invention for treating or preventing age-related macular degeneration (AMD). In certain embodiments, patients who are currently asymptomatic but are at risk of developing a symptomatic macular degeneration related disorder are suitable for administration with a compound of the invention. The use in treating or preventing AMD include, but are not limited to, uses in treating or preventing one or more symptoms or aspects of AMD selected from formation of ocular drusen, inflammation of the eye or eye tissue, loss of photoreceptor cells, loss of vision (including loss of visual acuity or visual field), neovascularization (including CNV), retinal detachment, photoreceptor degeneration, RPE degeneration, retinal degeneration, chorioretinal degeneration, cone degeneration, retinal dysfunction, retinal damage in response to light exposure, damage of the Bruch's membrane, and/ or loss of RPE function.

The compound of Formula (I) of the invention can be used, *inter alia*, to prevent the onset of AMD, to prevent the progression of early AMD to advanced forms of AMD including neovascular AMD or geographic atrophy, to slow and/or prevent progression of geographic atrophy, to treat or prevent macular edema from AMD or other conditions (such as diabetic retinopathy, uveitis, or post surgical or non-surgical trauma), to prevent or reduce the loss of vision from AMD, and to improve vision lost due to pre-existing early or advanced AMD. It can also be used in combination with anti-VEGF therapies for the treatment of neovascular AMD patients or for the prevention of neovascular AMD. The present invention further provides methods of treating a complement related disease or disorder by administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound(s) of the invention, wherein said disease or disorder is selected from uveitis, adult macuar degeneration, diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, imtermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, and retinal vein occlusion.

In some embodiments, the present invention provides uses for treating a complement related disease or disorder. Examples of known complement related diseases or disorders include: neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, thermal injury including burns or frostbite, myocarditis,

post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration and neural regeneration. In addition, other known complement related disease are lung disease and disorders such as dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, inert dusts and minerals (*e.g.*, silicon, coal dust, beryllium, and asbestos), pulmonary fibrosis, organic dust diseases, chemical injury (due to irritant gases and chemicals, *e.g.*, chlorine, phosgene, sulfur dioxide, hydrogen sulfide, nitrogen dioxide, ammonia, and hydrochloric acid), smoke injury, thermal injury (*e.g.*, burn, freeze), asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, uveitis (including Behcet's disease and other sub-types of uveitis), antiphospholipid syndrome.

In a specific embodiment, the present invention provides use of the compounds of the invention for treating a complement related disease or disorder, wherein said disease or disorder is asthma, arthritis (*e.g.*, rheumatoid arthritis), autoimmune heart disease, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ischemia-reperfusion injuries, Barraquer-Simons Syndrome, hemodialysis, systemic lupus, lupus erythematosus, psoriasis, multiple sclerosis, transplantation, diseases of the central nervous system such as Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions, atypicaly hemolytic uremic syndrome (aHUS), glomerulonephritis (including membrane proliferative glomerulonephritis), blistering cutaneous diseases (including bullous pemphigoid, pemphigus, and epidermolysis bullosa), ocular cicatrical pemphigoid or MPGN II.

In a specific embodiment, the present invention provides use of the compounds of the invention for treating glomerulonephritis. Symptoms of glomerulonephritis include, but not limited to, proteinuria; reduced glomerular filtration rate (GFR); serum electrolyte changes including azotemia (uremia, excessive blood urea nitrogen--BUN) and salt retention, leading to water retention resulting in hypertension and edema; hematuria and abnormal urinary sediments including red cell casts; hypoalbuminemia; hyperlipidemia; and lipiduria. In a specific embodiment, the present invention provides methods of treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) by administering to a subject in need thereof an effective amount of a composition comprising an compound of the present invention with or without concomitent administration of a complement C5 inhibitor or C5 convertase inhibitor such as Soliris.

In a specific embodiment, the present invention provides use of the compounds of the invention for reducing the dysfunction of the immune and/or hemostatic systems associated with extracorporeal circulation. The compounds of the present invention can be used in any procedure which involves circulating the patient's blood from a blood vessel of the patient, through a conduit, and back to a blood vessel of the patient, the conduit having a luminal surface comprising a material capable of causing at least one of complement activation, platelet activation, leukocyte activation, or platelet-leukocyte adhesion. Such procedures include, but are not limited to, all forms of ECC, as well as procedures involving the introduction of an artificial or foreign organ, tissue, or vessel into the blood circuit of a patient. More particularly, such procedures include, but are not limited to, transplantation procedures including kidney, liver, lung or heart transplant procedures and islet cell transplant procedures.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation,

antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-choroiditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the

complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's

disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune

diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, imtermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the

disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((+)-as TFA salt) for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by

complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid ((+)- as TFA salt) for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis

complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative

nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

In one embodiment of the present invention, there is (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid for use in the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway. In certain embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity. In certain preferred embodiments, the disease or disorder mediated by complement activation is

selected from age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, or macular edema.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centrigrade (°C). If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

Inter Alia the following *in vitro* tests may be used.

The following Examples, while representing preferred embodiments of the invention, serve to illustrate the invention without limiting its scope.

Abbreviations

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
APCI	atmospheric-pressure chemical ionization
app	apparent
aq.	aqueous
atm	atmosphere
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	*tertiary* butyloxy carboxy
br.	Broad
Bu	butyl
BuOH	butanol
Bz	benzoyl
calcd.	Calculated
Cbz	carboxybenzyl

d	doublet
dd	doublet of doublets
DCE	1,2-dichloroethane
DEA	diethylamine
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	*N,N*-diisopropylethylamine
DMAP	4,4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	*N,N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
EDC-HCl	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ESI	electrospray ionization
EtOAc	ethyl acetate
Et	ethyl
EtOH	ethanol
g	grams
h, hr	hour(s)
HATU	2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate methanaminium
HC	HPLC condition
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high performance liquid chromatography
IPA, *i*PrOH	2-propanol
IR	infrared spectroscopy
L	liter(s)
M	molar
MHz	mega Hertz
m	multiplet
Me	methyl
MeI	iodomethane
MeOH	methanol

mg	milligram(s)
min	minutes
mL	milliliter(s)
mmol	millimoles
MS	mass spectrometry
Ms	methyanesulfonyl
m/z	mass to chargo ratio
N	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
PBS	phosphate buffered saline
Pd/C	palladium on carbon
Ph	phenyl
ppm	parts per million
rac	racemic
rel	relative stereochemical information (e.g., trans or cis) and does not denote absolute stereochemistry of accompanying stereochemical information
r.t.	room temperature
RP-	reverse phase
s	singlet
satd.	saturated
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SO_3.Py, SO_3-Py	sulfur trioxide pyridine complex
t	triplet
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBDPS	*tert*-butyldiphenylsilyl
TBDPSCl, TBDPS-Cl	*tert*-butyldiphenylsilyl chloride
TEA, Et_3N	triethylamine
tert-	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl

TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TMSP	sodium 3-trimethylsilylpropionate-2,2,3,3-d_4
t_r	retention time
Tris	tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts	*p*-toluenesulfonyl
TsOH	*p*-toluenesulfonic acid
v/v	volume per volume
w/v	weight per volume

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Unless otherwise stated, one or more tautomeric forms of compounds of the examples described hereinafter may be prepared in situ and/or isolated. All tautomeric forms of compounds of the examples described hereafter should be considered to be disclosed. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

All reactions are carried out under nitrogen or argon unless otherwise stated. Optical rotations were measured in MeOH, using D line of a sodium lamp.

Proton NMR (^{1}H NMR) is conducted in deuterated solvent. In certain compounds disclosed herein, one or more ^{1}H shifts overlap with residual proteo solvent signals; these signals have not been reported in the experimental provided hereinafter.

Multiple parent ion masses are reported for mass spectroscopy data when the compound of the invention contains one or more bromine atoms. Bromine exists as an approximately 1:1 molar ratio of ^{79}Br:^{81}Br. Thus, a compound with a single bromine atom will exhibit two parent mass ions having a difference of 2 amu.

Following preparation methods were used for RP-HPLC.

HC-A:

- Stationary phase: Waters SunFire™ Prep C18 OBD™ 5µm, 30x100 mm
- Mobile phase: gradient, water with 0.1% TFA / acetonitrile

HC-B

- Stationary phase: Gemini® NX 5µ C18 110A 100x30 mm
- Mobile phase: gradient, water with 0.1% (28% ammonium hydroxide) / acetonitrile

Absolute stereochemistry and/or optical rotations are provided for the embodiments of the invention where applicable. The invention contemplates all stereochemical forms of the compounds provided herein. Where absolute stereochemistry is provided the assessment was made via X-ray diffraction, and/or chemical correlation, and/or at least one chiral center was from a purchased commercial enantiopure (>15:1 er) starting material. In some instances compounds contain two or more chiral centers. The relative stereochemistry of these compounds was assessed via NMR studies and/or X-ray diffraction. In these cases the compounds are identified with the prefix "*rel*" followed by *R/S* nomenclature. Of note, in instances where "*rel*" is used the R/S only provides relative stereochemical information (e.g., trans or cis) and does not denote absolute stereochemistry. In some instances the relative stereochemistry of a diastereomeric pair was not determined and thus the individual diasteromers are identified by the retention time under delineated HPLC conditions and the monikers "diastereomer-1" or "diastereomer-2", or "single diastereomer" when only one isomer is isolated and/or available.

In the case of a racemic samples, including intermediates, enantiomers are separated by chromatography using a chiral stationary phase and are identified/differentiated either by HPLC retention time employing a chiral stationary phase and the monikers "enantiomer-1" or "enantiomer-2", and/or by a specific "+" or "-" sign referring to the rotation of polarized light when this data is available.

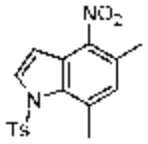
In instances when individual diastereomers, that are racemic, are identified but relative stereochemistry is not determined, then the compounds are designated with the symbol "(±)" along with the moniker "diastereomer-1" or "diastereomer-2", or "single diastereomer" if only one isomer is isolated and/or available.

In instances where a qualitative specific rotation is available, but relative stereochemistry is not determined, individual diastereomers are identified as "+" or "-" along with the designation "diastereomer-1" or "diastereomer-2", or "single diastereomer" when only one isomer is isolated and/or available.

In some instances examples possess an acidic functional group as such during final purification procedures samples may contain an undetermined mixture of the free acid along with potassium and/or lithium salts of the titled compound. Small changes in the amount of salt present may change the observed chemical shift or intensity for some peaks in the ^{1}H NMR spectra.

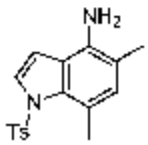
Intermediate 1-1:

Intermediate 1-1-A; 5,7-dimethyl-4-nitro-1-tosyl-1*H*-indole



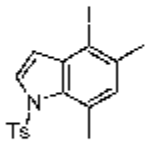
To a solution of 5,7-dimethyl-4-nitro-1*H*-indole (CAS; 1190314-35-2, 10 g, 52.6 mmol) in DMF (200 mL) was added portionwise NaH (3.2 g, 60% in mineral oil, 79 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. The mixture was cooled down to 0 °C. To the red suspension was added TsCl (15.0 g, 79 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at room temperature for 22 h. At this point, the reaction was quenched with half saturated aq. $KHSO_4$. The mixture was diluted with H_2O, and then the whole mixture was stirred at room temperature for 1h. The resulting solid was collected by filtration. The obtained brown solid was successively washed with H_2O, MeOH, and heptane. The solid was dried to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 345.1 (M+H).

Intermediate 1-1-B; 5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-amine



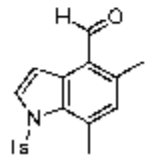
To a solution of 5,7-dimethyl-4-nitro-1-tosyl-1*H*-indole , **Intermediate 1-1-A,** (17 g, 49.4 mmol) in MeOH (50 mL)/EtOAc (300 mL) was added Zn (16.1 g, 247 mmol). The suspension was cooled down to 0 °C. To the suspension was added dropwise AcOH (30 mL) over 30 min, and then the mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. The flask was removed from the ice bath, and the mixture left stirring at room temperature for 18.5 h. The reaction mixture was poured into a mixture of Celite®/5% aq. $NaHCO_3$/EtOAc, and then the basic mixture was vigorously stirred for 0.5 h. The mixture was filtered through Celite®. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered. Concentration of the filtrate gave the title compound, which was used without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H).

Intermediate 1-1-C; 4-iodo-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole



To a suspension of 5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-amine, **Intermediate 1-1-B**, (7.70 g, 24.5 mmol) in H_2O (80 mL)/EtOAc (150 mL) was added conc. aq. HCl (4.3 mL, 49.0 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at 0 °C. To the suspension was added dropwise a solution of $NaNO_2$ (2.0 g, 29.4 mmol) in H_2O (20 mL) over 15 min while keeping the temperature below 5 °C. Once the addition was complete, the mixture was stirred at 0 °C for 1h. To the mixture was added dropwise a solution of KI (12.2 g, 73.5 mmol) in H_2O (20 mL) over 15 min, and then the mixture was stirred at 0 °C for 1hr. The reaction was quenched with half saturated $Na_2S_2O_3$, and then the whole mixture was stirred at room temperature for ca. 16h. The mixture was diluted with EtOAc, and then the layers were partitioned. The organic layer was successively washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2) = 91/9 to 85/15)]. The resulting residue was triturated with Et_2O, and then the solid was collected by filtration to give the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

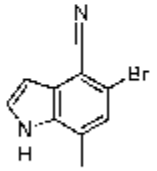
Intermediate 1-1; 5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde



To a solution of 4-iodo-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole, **Intermediate 1-1-C**, (950 mg, 2.1 mmol) and DMF (0.33 mL, 4.2 mmol) in cyclopentyl methyl ether (22 mL), was added *n*-butyllithium in hexane (2.2 M, 1.3 mL, 2.8 mmol) at -78 °C. After stirring for 1 h, additional *n*-butyllithium in hexane (2.2 M, 0.19 mL, 0.42 mmol) was added. After stirring for 15 min, the reaction was quenched with MeOH (2 mL) and 1M aq. $NaHSO_4$ (4.5 mL), and diluted with EtOAc and brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [(10% CH_2Cl_2/heptane)/(20%EtOAc/ CH_2Cl_2) = 100/0 to 50/50] to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

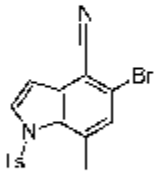
Intermediate 1-2:

IntermediateInt-1-2-A; 5-bromo-7-methyl-1*H*-indole-4-carbonitrile



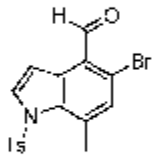
To a suspension of **1 M** vinylmagnesium bromide in **THF** (249 mL, 249 mmol) was added 2-bromo-**4**-methyl-5-nitro-benzonitrile (**15** g, 62.2 mmol) in THF (100 mL) dropwise while keeping the reaction temperature below -20 °C. After completion of the addition, the mixture was placed at room temperature and stirred at for 1.5h. The reaction mixture was then cooled to below -20 °C and quenched with MeOH while maintaining the internal reaction temperature below 0 °C. To the mixture was added Celite®, and 5% aq. $NaHCO_3$ (50 mL). The mixture was diluted with CH_2Cl_2, and filtered through a SiO_2 pad, which was rinsed with a mixture of CH_2Cl_2/EtOAc (ca. 1/1). The filtrate was concentrated to give the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1. (M-H).

Intermediate 1-2-B; 5-bromo-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbonitrile



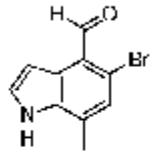
To a suspension of 5-bromo-7-methyl-1*H*-indole-4-carbonitrile, **Intermediate 1-2-A,** (11.99 g, 51 mmol), TsCl (14.58 g, 77 mmol), and triethylbenzylammonium chloride (1.162 g, 5.10 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) was added NaOH (3.06 g, 77 mmol), and then the mixture was stirred at room temperature for 19h. The reaction mixture was quenched with H_2O, and the mixture was vigorously stirred for 1h. The mixture was further diluted with CH_2Cl_2 and the mixture was successively washed with H_2O and brine, and the organic layer then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was triturated with MeOH and the solid was collected by filtration to afford the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 387.2, 389.2. (M-H).

Intermediate 1-2-C; 5-bromo-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde



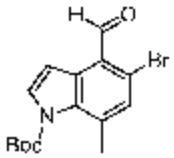
To a solution of 5-bromo-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbonitrile, **Intermediate 1-2-B**, (10 g, 25.7 mmol) in toluene (500 mL) at -78 °C was added 1 M DIBAL-H (38.5 mL, 38.5 mmol) in toluene over 10 min. The mixture was then stirred at -78 °C for ca. 75 minutes. The reaction was then quenched with MeOH at -78 °C. To the mixture was then added 5 N aq. HCl (100 mL), and the reaction mixture was then placed at room temperature for 2 h at which time an excess of solid Na^+/K^+ tartrate (Rochelle's Salt) was added followed by H_2O (100 mL). The mixture was then vigorously stirred at room temperature for ca. 3h and then diluted with EtOAc. The mixture was filtered through a plug of Celite®, and the filtrate was partitioned. The organic phase was successively washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 392.0; 394.0 (M+H).

Intermediate 1-2-D; **5-bromo-7-methyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde**



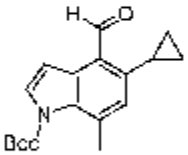
To a solution of 5-bromo-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde, **Intermediate 1-2-C**, (6.5 g, 16.57 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL)/H_2O (5 mL) was added KOH (2 g, 35.6 mmol). The mixture was stirred at 100 °C for ca. 3 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2, and the mixture was washed with H_2O and brine, and the organic layer dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 235.9, 238.0 (M-H).

Intermediate 1-2-E; ***tert*-butyl 5-bromo-4-formyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate**



To a solution of 5-bromo-7-methyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde, **Intermediate 1-2-D**, (3.6 g, 15.12 mmol) in CH_3CN was added Boc_2O (7.02 mL, 30.2 mmol), followed by DMAP (0.185 g, 1.512 mmol). The mixture was stirred at room temperature for ca. 1h. Then the reaction was quenched with H_2O. The whole mixture was vigorously stirred for 0.5h. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/30% EtOAc in CH_2Cl_2= 85/15] to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 338.0, 340.0 $(M+H)^+$.

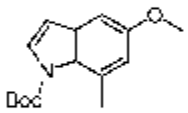
Intermediate 1-2; *tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-formyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



To a suspension of *tert*-butyl 5-bromo-4-formyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-2-E**, (9.5 g, 14.05 mmol) in toluene (50 mL)/H_2O (20 mL) at room temperature was added Cs_2CO_3 (27.5 g, 84 mmol), potassium cyclopropyltetrafluoroborate (4.16 g, 28.1 mmol), and Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2.62 g, 5.62 mmol), followed by $Pd(OAc)_2$ (0.631 g, 2.81 mmol). The whole mixture was then stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2) =82/18]. The resulting solid was triturated with heptane to furnish the title compound. MS (ESI+) *m/z* 300.3 $(M+H)^+$.

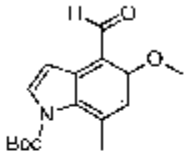
Intermediate 1-3:

Intermediate 1-3-A; *tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



To a solution of 5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole (CAS: 61019-05-4, 9.69 g, 60.1 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) at room temperature was added Boc_2O (19.54 ml, 84 mmol), DMAP (0.734 g, 6.01 mmol), and Et_3N (10.05 ml, 72.1 mmol). The mixture was then stirred for 16h. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and saturated NH_4Cl. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/heptanes) to provide the title compound. MS (ESI+) *m/z* 262.2 (M+H).

Intermediate 1-3; *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate

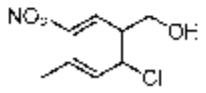


To a solution of *N*-methylformanilide (10.49 ml, 85 mmol) in CH_2Cl_2 (68 mL) at room temperature was added oxalyl chloride (7.44 ml, 85 mmol) dropwise over 30 min. The mixture was then stirred for 16h at room temperature. The mixture was then added dropwise over 45 min to a solution of *tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3-A**, (16.99 g, 65 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) at -14 °C. The resulting mixture was stirred for 1.5h at -14 °C. The

reaction was quenched with ice water and then extracted three times with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/heptanes) to provide the title compound. MS (ESI+) *m/z* 290.1 (M+H).

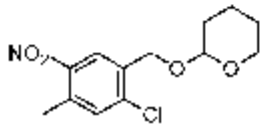
Intermediate 1-4:

Intermediate 1-4-A; (2-chloro-4-methyl-5-nitrophenyl)methanol



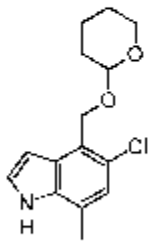
To a solution of 2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzoic acid (CAS; 101580-96-5, 15 g, 69.6 mmol) and triethylamine (11.1 mL, 80 mmol) in THF (200 mL) was added 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yl carbonochloridate (19.2 g, 80 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at 0 °C for 1hr. The resulting white solid was filtered off through a plug of Celite®, which was rinsed with THF (20 mL). To the filtrate was added $NaBH_4$ (3.2 g, 83 mmol) at 0 °C, followed by H_2O (50 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 0.5h, and then stirred at room temperature for 1.25h. The reaction was quenched by half satd. aq. $KHSO_4$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered through a plug of SiO_2, which was rinsed with EtOAc. The residue was concentrated and then triturated with heptane. The resulting solid was collected by filtration to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

Intermediate 1-4-B; 2-((2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran



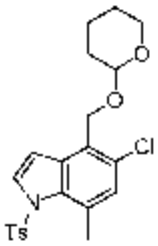
To a solution of (2-chloro-4-methyl-5-nitrophenyl)methanol, **Intermediate 1-4-A**, (23 g, 114 mmol) and 3,4-dihydro-2*H*-pyran (20.9 mL, 228 mmol) in CH_2Cl_2 (500 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (5.7 g, 22.8 mmol), and then the mixture was stirred at room temperature for 11h. The reaction was quenched with 5% aq. $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 96/4) to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 4H).

Intermediate 1-4-C; 5-chloro-7-methyl-4-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1*H*-indole



To a suspension of vinylmagnesium bromide (1M in THF, 200 mL, 200 mmol) was added dropwise 2-((2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran, **Intermediate 1-4-B**, (14 g, 49.0 mmol) in THF (40 mL) below -20 °C. After completion of the addition, the flask was removed from the ice bath. The mixture was then stirred at room temperature. After 2h, the reaction mixture was cooled to below -20 °C. The reaction was quenched with MeOH while maintaining the temperature below 0 °C. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and H_2O. The mixture was filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with CH_2Cl_2. The layers were separated and the organic phase was washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered. Concentration of the filtrate gave the title compound, which was used in the next reaction without any further purification. For the characterization purpose, the product was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2)] = 69/31] to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.59 (m, 4H).

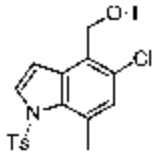
Intermediate 1-4-D; 5-chloro-7-methyl-4-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indole



To a solution of 5-chloro-7-methyl-4-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1*H*-indole, **Intermediate 1-4-C**, (8.95 g, 32 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL), at 0 °C was added NaOH (2.56 g, 64.0 mmol), followed by triethylbenzylammonium chloride (0.729 g, 3.20 mmol) and TsCl (12.20 g, 64.0 mmol). The mixture was then stirred at room temperature. After 17h, additional NaOH (1.28 g, 32.0 mmol), and TsCl (6.10 g, 32.0 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5h. The reaction mixture was diluted with H_2O, and was vigorously stirred for 1h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the organic layer was successively washed with H_2O and

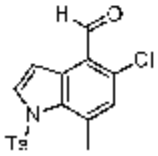
brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2) = 82/18 then 79/21] to give the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.58 (m, 4H).

Intermediate 1-4-E: (5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methanol



A solution of 5-chloro-7-methyl-4-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indole, **Intermediate 1-4-D**, (4.1 g, 9.5 mmol) and TsOH H_2O (359 mg, 1.9 mmol) in EtOH (50 mL) was stirred at room temperature for 21h. The reaction mixture was concentrated. The mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was successively washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered. Concentration of the filtrate gave the title compound without the need for further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

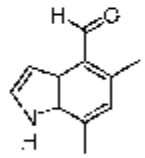
Intermediate 1-4: 5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde



To a solution of (5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methanol, **Intermediate 1-4-E**, (3.3 g, 9.5 mmol) and *N*-ethyl-diisopropylamine (8.3 mL, 47.3 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL)/DMSO (1 mL) was added SO_3.Py (4.5 g, 28.4 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2.5h, and then stirred at room temperature for 15h. The reaction was quenched by MeOH. The mixture was stirred for 1h. The mixture was partially concentrated. The mixture was diluted with H_2O, and then the resulting solid was collected by filtration. The resulting residue was triturated with MeOH to give the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

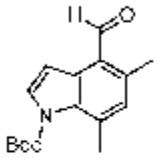
Intermediate 1-5:

Intermediate 1-5-A; 5,7-dimethyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde



To a solution of 5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde, **Intermediate 1-1**, (2 g, 6.11 mmol) in THF (6 mL) was added TBAF in THF (12 mL, 12 mmol). The mixture was then stirred at 60 °C for 4h, and then cooled to room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O (twice), and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 174.3 (M+H).

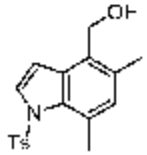
Intermediate 1-5; *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate



The title compound was synthesized from 5,7-dimethyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde, **Intermediate 1-5-A**, analogously to the preparation of **Intermediate 1-2-E**. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

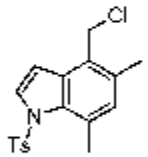
Intermediate 1-6:

Intermediate 1-6-A; (5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methanol



To a solution of 5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole-4-carbaldehyde, **Intermediate 1-1**, (3 g, 9.16 mmol) in THF (50 mL)/MeOH (50 mL) at room temperature was added $NaBH_4$ (1 g, 26.4 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 1.5h, and then quenched with half satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with EtOAc/TFE (ca. 9/1). The organic layer was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, and then concentrated to furnish the title compound without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 328.2 (M-H), (ESI+) *m/z* 312.3 (M-OH).

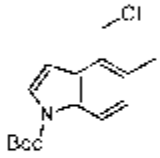
Intermediate 1-6; 4-(chloromethyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole



To a solution of (5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methanol, **Intermediate 1-6-A**, (3 g, 9.11 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) at room temperature was added *N*-(chloromethylene)-*N*-methylmethanaminium chloride (CAS: 3724-43-4, 2 g, 15.62 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 0.75h, and then was cooled to 0 °C. The reaction was then quenched with 5% aq. $NaHCO_3$ at 0 °C. The mixture was then extracted with EtOAc/CH_2Cl_2. The organic layer was washed successively with 0.2M aq. LiCl, and brine, dried over Na_2SO_4, and then concentrated. The resulting residue was triturated with Et_2O, and then the resulting solid was collected by filtration to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 312.4 (M-Cl)'.

Intermediate 1-7:

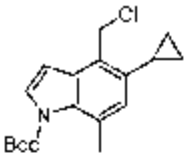
***tert*-Butyl 4-(chloromethyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate**



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-5**, analogously to the preparation of **Intermediate 1-6**. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Intermediate 1-8:

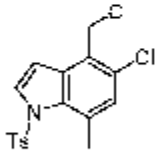
***tert*-Butyl 4-(chloromethyl)-5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate**



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-formyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-2**, analogously to the preparation of **Intermediate 1-6**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.63 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, *J*=0.76 Hz, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

Intermediate 1-9:

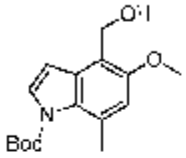
5-Chloro-4-(chloromethyl)-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indole



The title compound was synthesized from (5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methanol, **Intermediate 1-4-E**, analogously to the preparation of **Intermediate 1-6**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Intermediate 1-10

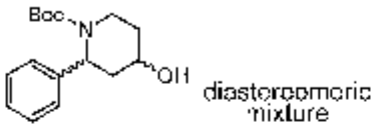
***tert*-Butyl 4-(hydroxymethyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate**



To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1 g, 3.46 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added $NaBH_4$ (0.3 g, 7.93 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 5h. The reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was then extracted twice with Et_2O. The organic layer was washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, and then concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the needs of further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.57 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Intermediate 2-1:

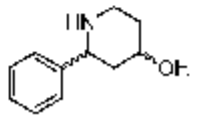
Intermediate 2-1-A; (±)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture)



To a solution of *tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (CAS: 849928-30-9, 500 mg, 1.816 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C was added L-Selectride® (2.2 mL, 2.2 mmol). The mixture was then stirred at -78 °C for ca. 1.75h. The reaction was then quenched with 7N NH_3 in MeOH at -78 °C, and then stirred at -78 °C for 5min. To the mixture was then added satd. aq. NH_4Cl, and then stirred at room temperature for 1.5h. The mixture was then extracted with EtOAc.

The organic layer was washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2) = 82/18] to afford the title compound as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 278.4 (M+H).

Intermediate 2-1; (±)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomeric mixture)

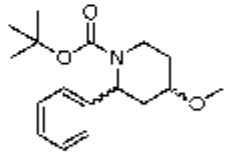


diastereomeric mixture

A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-1-A**, (200 mg, 0.721 mmol) in 4M HCl in dioxane (2 mL) was stirred at room temperature for 1h. The mixture was concentrated to afford a HCl salt of the title compound as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 211.1 (M-H).

Intermediate 2-2:

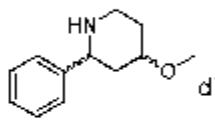
Intermediate 2-2-A; (±)-*tert*-butyl 4-methoxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture)



diastereomeric mixture

To a solution of (±)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-1-A**, (220 mg, 0.793 mmol) and MeI (100 µL, 1.6 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaH (70 mg, 1.750 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 3h, and then quenched with satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was then stirred at the same temperature for 5min. The mixture was then extracted with Et_2O. The organic layer was washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 292.4 (M+H).

Intermediate 2-2; (±)-4-methoxy-2-phenylpiperidine (diastereomeric mixture)

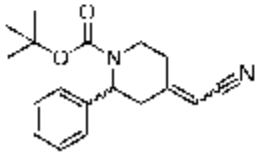


diastereomeric mixture

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-methoxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-2-A**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

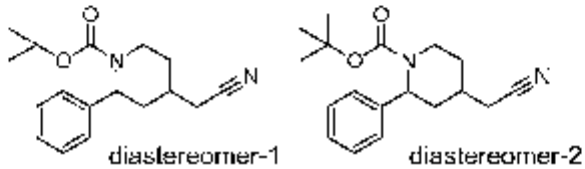
Intermediate 2-3:

Intermediate 2-3-A; (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethylene)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate



To a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (1.2 g, 6.77 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C was added NaH (60% in oil, 0.27 g, 6.75 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for ca. 1h. The resulted suspension was diluted with THF (25 mL). To the suspension 0 °C was added a solution of *tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (CAS: 849928-30-9, 1.2 g, 4.36 mmol) in THF (10 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 2h. The reaction was then quenched with sald. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with Et_2O. The organic layer was washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by SiO_2 flash column chromatography (heptane/EtOAc = 78/22) to afford the title compound as a mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 299.7 (M+H).

Intermediate 2-3-B; (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and **(±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate** (diastereomer-2)

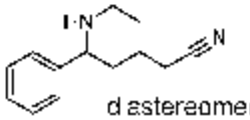


A suspension of (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethylene)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-3-A**, (1 g, 3.35 mmol) and Pd/C (5%) (300 mg, 3.35 mmol) in MeOH (20 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 15.5h. The H_2 gas was replaced with N_2. The catalyst was removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 80/20) to afford in respective elution order (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2).

(diastereomer-1): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, *J*=13.39 Hz, 1H), 2.74 (br. dd, *J*=12.10, 12.60 Hz, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (d, *J*=6.10 Hz, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 - 1.26 (m, 1H).

(diastereomer-2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, *J*=5.94, 9.73 Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H).

Intermediate 2-3; (±)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-1)

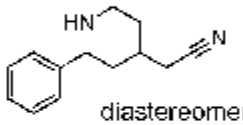


diastereomer-1

The title compound was prepared from (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-3-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.3 (M+H).

Intermediate 2-4:

(±)-(2-(2-Phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-2)

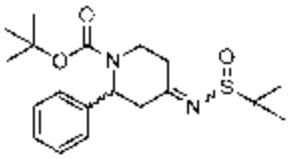


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2), **Intermediate 2-3-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H).

Intermediate 2-5:

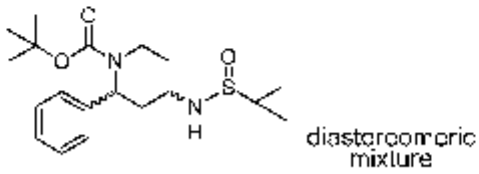
Intermediate 2-5-A; (±)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate



A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (CAS: 849928-30-9, 1 g, 3.63 mmol) and (±)-2-methylpropane-2-sulfinamide (0.6 g, 4.95 mmol) in $Zr(O\text{-}tBu)_4$ in toluene (15 mL, 7.50 mmol) was stirred at 100 °C for 1.75h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and diluted with CH_2Cl_2. To the mixture was then added Celite®, followed by 5% aq. $NaHCO_3$. The mixture was stirred for 0.25h, and then filtered through a plug of Celite®. The filtrate was then extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was then successively washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound,

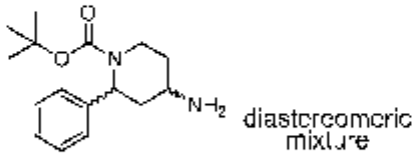
which was used in the next reaction without the needs of further purification. MS (ESI+) *m/z* 379.4 (M+H).

Intermediate 2-5-B; (±)-*tert*-butyl 4-(1,1-dimethylethylsulfinamido)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate



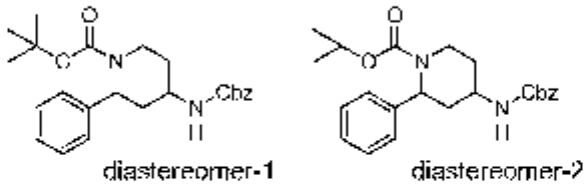
To a solution of (±)-*tert*-bulyl 4-((terl-bulylsulfinyl)imino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-5-A,** (600 mg, 1.585 mmol) in MeOH (15 mL) at 0 °C was added $NaBH_4$ (600 mg, 15.86 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for ca. 1h, and then diluted with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was successively washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compounds as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 381.4 (M+H).

Intermediate 2-5-C; (±)-*tert*-butyl 4-amino-2-phenylpiperidine-1-carboxylate



A solution of (±)-*tert*-butyl 4-(1,1-dimethylethylsulfinamido)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-5-B,** (60 mg, 1.579 mmol) in 0.5M HCl in MeOH (20 mL) was stirred at room temperature for 0.5h, and then quenched with 5% aq. $NaHCO_3$. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2, and then was successively washed with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compounds as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediate 2-5-D; (±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and **(±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate** (diastereomer-2)



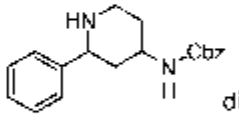
To a suspension of (±)-*tert*-butyl 4-amino-2-phenylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-5-C,** (434 mg, 1.57 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL)/5% aq. $NaHCO_3$ (10 mL) was added Cbz-Cl (500 µL,

3.50 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h. The reaction was quenched with *N,N*-dimethylethylenediamine (0.25 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O, 1M HClaq, H_2O, 5% aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(10% MeOH in EtOAc) = 74/26] to afford in respective elution order (±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and (±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2).

(diastereomer-1): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, *J*=6.10 Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, *J*=12.90, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, *J*=13.10 Hz, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.40 (m, 1H).

(diastereomer-2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

Intermediate 2-5; (±)-benzyl (2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-1)

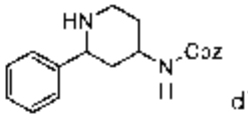


diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-5-D**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

Intermediate 2-6:

(±)-Benzyl (2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-2)

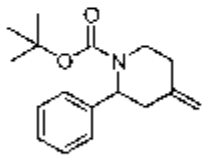


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2), **Intermediate 2-5-D**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H).

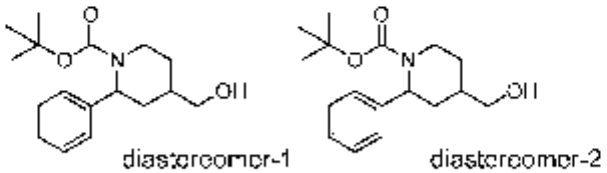
Intermediate 2-7:

Intermediate 2-7-A; (±)-*tert*-butyl 4-methylene-2-phenylpiperidine-1-carboxylate



To a solution of methyl triphenylphosphonium bromide (5 g, 14 mmol) in THF (30 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.5 M, 5.5 mL, 13.75 mmol). The mixture was then stirred at -78 °C for 5 min, and then stirred at 0 °C for 0.5h. To the mixture at -78 °C was then added a solution of (±)-*tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (2 g, 7.26 mmol) in THF (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15h, and then stirred at 40 °C for 3h. The reaction was quenched with MeOH (10 mL), and then diluted with Et_2O. The mixture was then filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with Et_2O. The filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 81/19) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

Intermediate 2-7-B; (±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and **(±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate** (diastereomer-2)



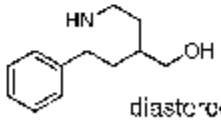
diastereomer-1 diastereomer-2

A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-methylene-2-phenylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-7-A**, (580 mg, 2.122 mmol) and 9-BBN in THF (12 mL, 6 mmol) was stirred at room temperature for 2.75h. The mixture was then cooled to 0 °C. To the mixture was then added H_2O_2 (1 mL, 32.6 mmol) dropwise. The mixture was then stirred at 0 °C for 0.5h. The mixture was then diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with H_2O, aq. $Na_2S_2O_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 68/32) to afford, in respective elution order, (±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1) and (±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2).

(diastereomer-1): ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (br. d, *J*=12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 1.47 - 1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 - 1.15 (m, 1H).

(diastereomer-2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, *J*=6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, *J*=5.43 Hz, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 2H), 1.49 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

Intermediate 2-7; (±)-(2-phenylpiperidin-4-yl)methanol (diastereomer-1)

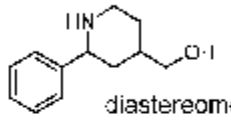


diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-7-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediate 2-8:

(±)-(2-Phenylpiperidin-4-yl)methanol (diastereomer-2)

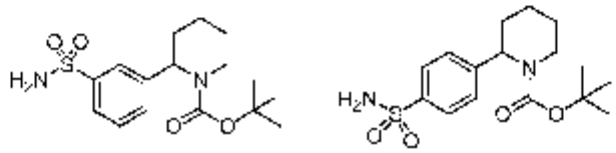


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-2-phenylpiperidine-1-carboxylate (diastereomer-2), **Intermediate 2-7-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

Intermediate 2-9:

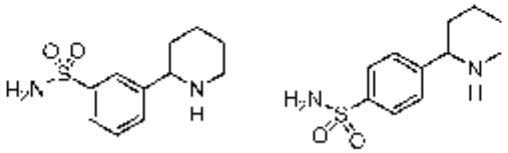
Intermediate 2-9-A; (±)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate and **(±)-*tert*-butyl 2-(4-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate**



At 0 °C, chlorosulfonic acid (0.536 mL, 8.00 mmol) was added dropwise to (±)-2-phenylpiperidine (0.322 g, 2 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 0.5h. The reaction mixture was then cooled to 0 °C. To the mixture was then added dropwise 7N NH_3 in MeOH (30 mL) at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 1 h, and then concentrated. The resulting residue was suspended in CH_3CN (20 mL). To the mixture were added Boc_2O (1.393 mL, 6.00 mmol) and DMAP (200 mg, 1.64 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 3 hr, and then concentrated. The resulting residue was then dissolved in H_2O, and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography

(heptane/EtOAc = 1/0 to 2/8) to afford the title compounds as a mixture of regioisomers, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI-) *m/z* 339.4 (M-H).

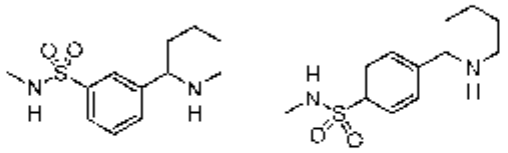
Intermediate 2-9; (±)-3-(piperidin-2-yl)benzenesulfonamide and **(±)-4-(piperidin-2-yl)benzenesulfonamide**



The title compounds (a mixture of regioisomer) were prepared from a mixture of (±)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate and (±)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-9-A**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

Intermediate 2-10:

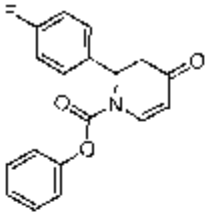
(±)-*N*-methyl-3-(piperidin-2-yl)benzenesulfonamide and **(±)-*N*-methyl-4-(piperidin-2-yl)benzenesulfonamide**



The title compounds (as a mixture of regioisomers) were synthesized analogously to the preparation of **Intermediate 2-9** by using 33% $MeNH_2$ in EtOH in the place of 7N ammonia in MeOH. MS (ESI+) *m/z* 255.3 (M+H).

Intermediate 2-11:

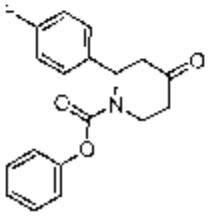
Intermediate 2-11-A; (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



To a solution of 4-methoxypyridine (1.1 g, 10 mmol) in THF (20 mL) at -40 °C was added 4-fluorophenylmagnesium bromide in THF (1M, 11 mL, 11 mmol), followed by phenyl chloroformate (1.566 g, 10.00 mmol) in THF (10 mL) dropwise. The mixture was then stirred at the same temperature for 0.25h, and then stirred at room temperature for ca. 15h. The reaction was then quenched with 10% HCl (30 mL), and the whole mixture was stirred for 0.5h. The reaction is diluted with brine and EtOAc, and the organic layer was then separated. The aqueous layer was

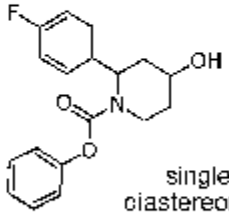
extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$, and dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 1/1) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

Intermediate 2-11-B; (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate



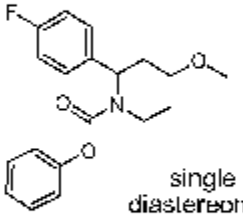
A solution of (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate, **Intermediate 2-11-A**, (1.090 g, 3.5 mmol) in MeOH (150 mL) was hydrogenated over 10% Pd/C cartridge at 10 bar in an H-cube®. The reaction mixture was concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 314.3 (M+H).

Intermediate 2-11-C; (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate



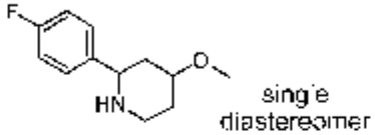
To a solution of (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-11-B**, (1.1 g, 3.51 mmol) in MeOH (20 mL) at room temperature, $NaBH_4$ (0.266 g, 7.02 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 0.5h, and then quenched with sat. aq. NH_4Cl. The mixture was partially concentrated. The resulting residue was then diluted with brine, and then extracted with EtOAc. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 4/6) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 316.4 (M+H).

Intermediate 2-11-D; (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidine-1-carboxylate



To a solution of (±)-phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-11-C**, (1.37 g, 4.34 mmol) in DMF (20 mL), was added NaH (0.261 g, 6.52 mmol). The reaction mixture was then stirred for 0.25h at room temperature. To the mixture was then added methyl iodide (0.407 mL, 6.52 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1.5h, and then quenched with satd. aq. NH4Cl. The reaction mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 6/4) to afford the title compound as a single diastereomer. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, *J*=4.04, 12.22, 13.42 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 330.4 (M+H).

Intermediate 2-11; (±)-2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidine

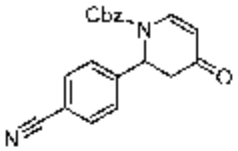


single diastereomer

To a solution of phenyl 2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-11-D**, (290 mg, 0.88 mmol) in *i*PrOH (4 mL), KOH (400 mg) was added. The reaction is heated to 100 °C for 2 hr, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was extracted four times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 210.3 (M+H).

Intermediate 2-12:

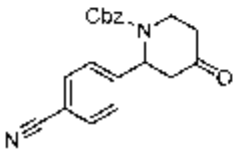
Intermediate 2-12-A; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



To a solution of 4-bromobenzonitrile (17 g, 93 mmol) in THF (50 mL) at room temperature was added isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution (1.3M in THF, 70 mL, 91 mmol) dropwise over 0.25h. The mixture was then stirred at room temperature for 2h. The mixture was diluted with THF (300 mL), and then cooled to -5 °C. To the mixture was then added 4-methoxypyridine (8.37 mL, 82 mmol), followed by Cbz-Cl (12 mL, 84 mmol) while maintain the internal temperature below 0 °C. The mixture was then stirred at 0 °C for 1.5h, and then stirred at room temperature for 16h. The reaction was then quenched with 5M aq. HCl. The mixture was

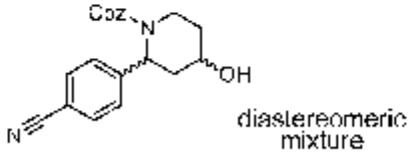
then stirred at room temperature for 0.5h. The mixture was then diluted with EtOAc. The mixture was then washed with H_2O twice, 5% aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4. The extract was then filtered through a plug of silica gel, which was rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated. The resulting residue was then triturated with Et_2O (ca. 100 mL). The resulted solid was collected by filtration to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 333.3 (M+H).

Intermediate 2-12-B; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate



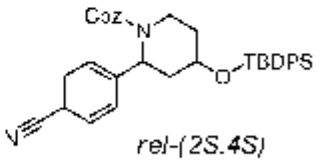
A suspension of (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate, **Intermediate 2-12-A**, (13 g, 39.1 mmol) and zinc (5 g, 76 mmol) in AcOH (50 mL) was stirred at 100 °C for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with Et_2O. The filtrate was diluted with Et_2O. The Et_2O layer was then washed successively with H_2O, 5% aq. $NaHCO_3$ (twice), H_2O (twice), and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 335.3 (M+H).

Intermediate 2-12-C; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture)

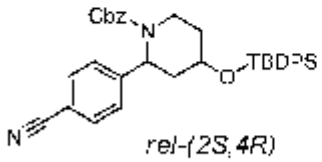


To a solution of (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-B**, (8 g, 23.93 mmol) in THF (100 mL) at room temperature was added $LiBH_4$ in THF (20 mL, 40.0 mmol) dropwise. The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h. The reaction was then quenched with half sald. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compounds as a diastereomeric mixture, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 337.3 (M+H).

Intermediate 2-12-D; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate and (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4S)



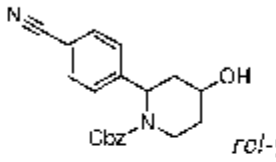
rel-(2S,4R)

To a solution of (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-12-C**, (8.04 g, 23.9 mmol) in DMF (40 mL) at room temperature were added imidazole (5 g, 73.4 mmol) and TBDPS-Cl (8.5 mL, 33.1 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 20.5h. The reaction was then quenched with MeOH. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O, 5% aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 86/14) to afford in the respective elution order (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate and (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate.

(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-Benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, *J*=4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, *J*=3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, *J*=5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-Benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, *J*=6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, *J*=3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.35 - 1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H).

Intermediate 2-12-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

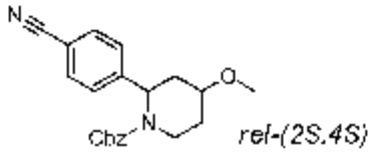


rel-(2S,4S)

To a solution of TBAF in THF (1M, 20 mL, 20 mmol) was added (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-D**, (3.5 g, 6.09 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 1.5h, and then diluted with

Et_2O. The mixture was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, *J*=5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, *J*=4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, *J*=3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 2H), 1.31 - 1.44 (m, 1H).

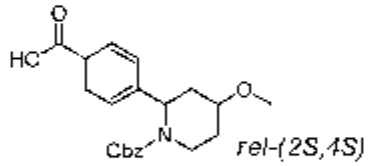
Intermediate 2-12-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-methoxypiperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4S)

The title compound was synthesized from (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-E**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.4 (M+H).

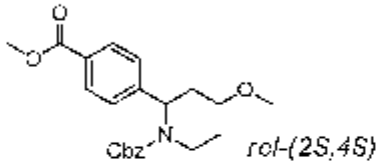
Intermediate 2-12-G; (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid



rel-(2S,4S)

A mixture of (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-methoxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-F**, (9 g, 14.38 mmol) and $Ba(OH)_2$ hydrate (16 g, 57.3 mmol) in *i*PrOH/H_2O (15 mL/50 mL) was stirred at 80 °C for 15h, and then 100 °C for 8h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The precipitate was filtered off through a plug of Celite®. The filtrate was then acidified by 5M aq. HCl (by pH ca. 3). The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was washed successively with H_2O twice, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 370.3 (M+H).

Intermediate 2-12-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

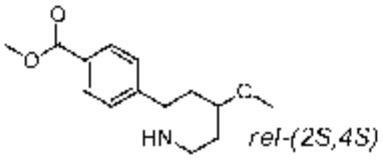


rel-(2S,4S)

To a solution of (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid, **Intermediate 2-12-G**, (10 g, 15.16 mmol) in MeOH (15 mL) was added HCl in MeOH, which

was prepared by addition of $SOCl_2$ (6 mL, 82 mmol) in MeOH (15 mL). The mixture was then stirred at 40 °C for 1.75h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ (twice), H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 68/32) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

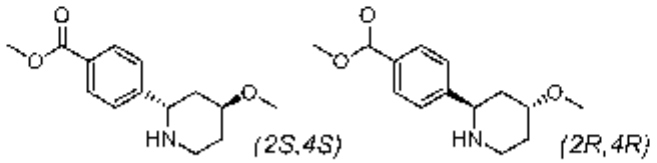
Intermediate 2-12; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate



rel-(2S,4S)

A mixture of *rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-H**, (6 g, 15.65 mmol) and Pd/C (5%) (1g, 15.65 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 2h. The H_2 gas was replaced with N_2. The catalyst was then removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was then concentrated to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 250.3 (M+H).

Intermediate 2-12b; (+)-methyl 4-(((2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl))benzoate and **(-)-methyl 4-(((2*R*,4*R*)-4-methoxypiperidin-2-yl))benzoate**

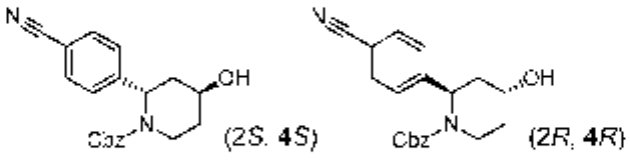


(2S,4S) *(2R,4R)*

Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-methoxypiperidin-2-yl))benzoate, **Intermediate 2-12**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AS-H column with 5% (MeOH with 5mM NH_4OH) in CO_2 to give (+)-methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (peak 1, t_r = 2.8 min) and (-)-methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (peak 2, t_r = 4.1 min). Absolute stereochemistry of (+)-methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate was confirmed by X-ray single crystal diffraction.

Intermediate 2-13:

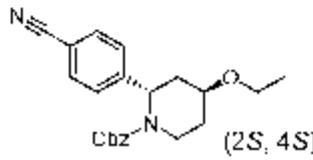
Intermediate 2-13-A; (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate



(2*S*, 4*S*) (2*R*, 4*R*)

Resolution of the enantiomers of (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-E**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 25% (MeOH with 5mM NH_4OH) in CO_2 to give (+)-(2*R*,4*R*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (peak-1, t_r = 2.8 min) and (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (peak-2, t_r = 4.5 min).

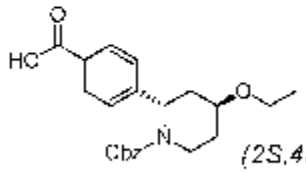
Intermediate 2-13-B; (2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidine-1-carboxylate



(2*S*, 4*S*)

To a solution of (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-13-A**, (2 g, 5.95 mmol) in DMF (20 mL) at 0 °C was added EtI (1 mL, 12.37 mmol), followed by NaH (60% in oil, 400 mg, 10 mmol). The mixture was then stirred at 15 °C for 1.5h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was then stirred for 0.25h. The mixture was then diluted with half satd. aq. $KHSO_4$, and then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O, 0.5M aq. LiCl, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without further purification. MS (ESI+) *m/z* 365.3 (M+H).

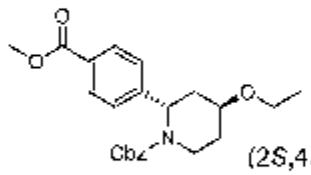
Intermediate 2-13-C; 4-((2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid



(2*S*,4*S*)

A suspension of (2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-13-B**, (2.17 g, 5.95 mmol) and Ba(OH)2 hexahydrate (6 g, 21.5 mmol) in *i*PrOH/H_2O (15 mL/40 mL) was stirred at 100 °C for 20h. and then cooled to room temperature. The reaction mixture was then acidified with half satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was washed successively with H_2O twice, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without further purification. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

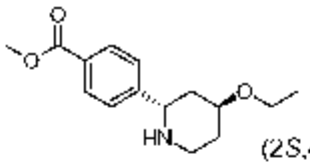
Intermediate 2-13-D; (2*S*,4*S*)-benzyl 4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



(2*S*,4*S*)

To a solution of 4-((2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid, **Intermediate 2-13-C** (1.0 g, 2.68 mmol) in toluene (10 mL)/MeOH (3 mL) was added $TMSCHN_2$ in Et_2O (3 mL, 6 mmol) dropwise. The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h. The reaction was then quenched with AcOH. The mixture was then diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ twice, H_2O, brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 66/34) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 398.3 (M+H).

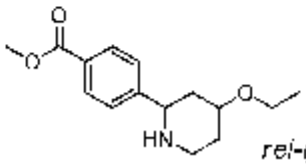
Intermediate 2-13a; methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate:



(2*S*,4*S*)

A mixture of (2*S*,4*S*)-benzyl 4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-13-D**, (1.8 g, 4.53 mmol) and Pd/C (5%) (200 mg, 4.53 mmol) in MeOH (20 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 5h. The H_2 gas was replaced to N_2. The catalyst was then removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was then concentrated to furnish the title compound without further purification. MS (ESI+) *m/z* 264.3 (M+H).

Intermediate 2-13b; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate

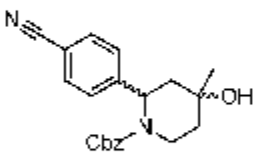


rel-(2*S*,4*S*)

The title compound was synthesized from (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate. **Intermediate 2-12-E**, by following methods sequence described in the synthesis of **Intermediate 2-13-B**, **Intermediate 2-13-C**,and then **Intermediate 2-13-D**. Analytical data; same as **Intermediate 2-13.**

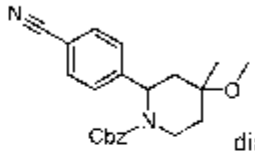
Intermediate 2-14:

Intermediate 2-14-A; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxy-4-methylpiperidine-1-carboxylate (diastereomeric mixture)



To a mixture of $CeCl_3$ (516 mg, 2.093 mmol) and THF (10 mL) at 0°C was added MeMgBr (3 M in Et_2O) (0.698 ml, 2.093 mmol). The mixture was then stirred at the same temperature for 3h. To the mixture at 0°C was then added a solution of (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-12-B,** (500 mg, 1.495 mmol) in THF (6 mL). The mixture was then stirred at room temperature for ca. 16h, and then quenched with satd. aq. NH_4Cl with 10% citric acid. The mixture was then extracted two times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with brine, dried over Na_2O_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 0/1) to afford the title compound as a single diastereomer, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 351.0 (M+H).

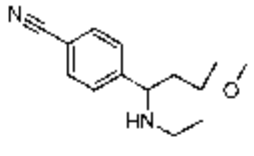
Intermediate 2-14-B; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-methoxy-4-methylpiperidine-1-carboxylate (single diastereomer)



single diastereomer

The title compound was synthesized from (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-hydroxy-4-methylpiperidine-1-carboxylate (single diastereomer), **Intermediate 2-14-A,** (70mg, 0.200 mmol) analogously to the preparation of **Intermediate 2-2-A.** The product was characterized as follow: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (app. ddd, *J*=2.5, 5.0, 13.4 Hz, 1H), 3.33 (app. dt, *J*=3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (app. td, *J*=2.3, 14.6 Hz, 1H), 1.54 (app. dt, *J*=5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H).

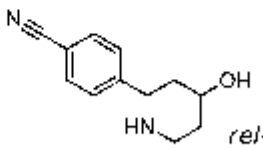
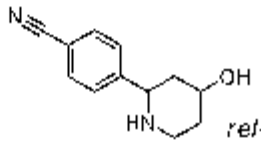
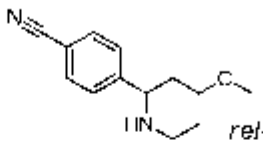
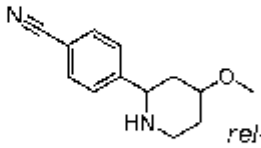
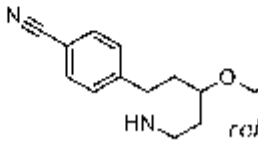
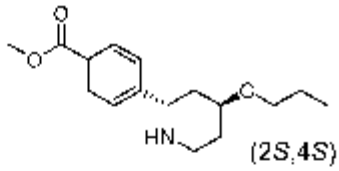
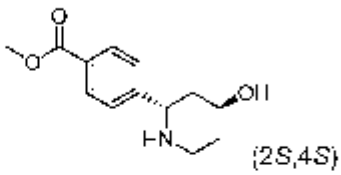
Intermediate 2-14; (±)-4-(4-methoxy-4-methylpiperidin-2-yl)benzonitrile (single diastereomer)



single diastereomer

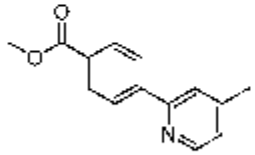
The title compound was synthesized from (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4-methoxy-4-methylpiperidine-1-carboxylate (single diastereomer), **Intermediate 2-14-B,** analogously to the preparation of **Intermediate 2-12**. MS (ESI+) *m/z* 231.0 (M+H).

Following intermediates were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above.

Intermediate	structure	chemical name / starting material	MS (ESI+) (*m/z*)
2-15-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzonitrile / **Intermediate 2-12-E**	203.3 (M+H)
2-15-2	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzonitrile / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isomer in **Intermediate 2-12-D**	203.3 (M+H)
2-15-3	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl) benzonitrile / **Intermediate 2-12-F**	217.3 (M+H)
2-15-4	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-methoxypiperidin-2-yl) benzonitrile / (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-isomer in **Intermediate 2-12-D**	217.3 (M+H)
2-15-5	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-yl) benzonitrile / **Intermediate 2-12-E**	231.4 (M+H)
2-15-6	 (2*S*,4*S*)	methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoate / (2*S*,4*S*)-isomer in **Intermediate 2-13-A**	278.4 (M+H)
2-15-7	 (2*S*,4*S*)	methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzoate / (2*S*,4*S*)-isomer in **Intermediate 2-13-A**	236.3 (M+H)

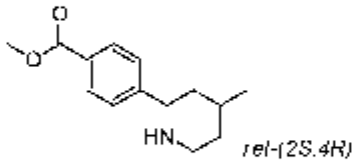
Intermediate 2-16:

Intermediate 2-16-A; methyl 4-(4-methylpyridin-2-yl)benzoate



To a suspension of 2-chloro-4-methylpyridine (5 g, 39.2 mmol) and (4-(methoxycarbonyl)phenyl)boronic acid (8 g, 44.5 mmol) in toluene (50 mL) was added 2M aq. Na_2CO_3 (30 mL) followed by $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (4 g, 4.90 mmol). The whole mixture was then stirred at 100 °C for 17h, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was then diluted with Et_2O, and then separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 76/24) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 228.1 (M+H).

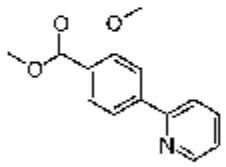
Intermediate 2-16; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate



A mixture of methyl 4-(4-methylpyridin-2-yl)benzoate, **Intermediate 2-16-A,** (3 g, 13.20 mmol) and PtO_2 (500 mg, 13.20 mmol) in MeOH (50 mL)/1M HCl in MeOH (2 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere (50 psi) for 20 h. The H_2 gas was replaced with N_2. The catalyst was filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH and concentrated. The resulting residue was then dissolved in CH_2Cl_2, and then washed with 5% aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (0.5% Et_3N in CH_2Cl_2/MeOH = 1/0 to 95/5) to afford the title compound isolated as a single diastereomer. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.27 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.36 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 234.3 (M+H).

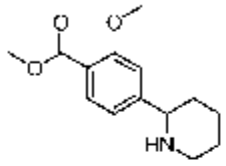
Intermediate 2-17:

Intermediate 2-17-A; methyl 2-methoxy-4-(pyridin-2-yl)benzoate



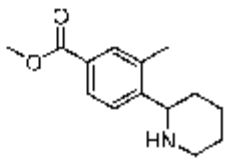
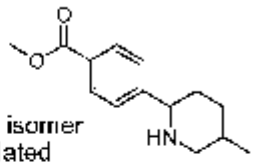
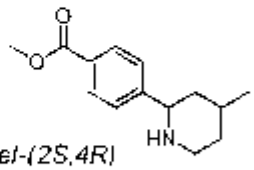
A mixture of methyl 4-bromo-2-methoxybenzoate (1 g, 4.07 mmol), 2-(tributylstannyl)pyridine (1.84 g, 5.01 mmol), CuI (155 mg, 0.81 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (235 mg, 0.203 mmol) in DMF (8 mL) was stirred at 80 °C for 2h, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 8/2) to afford the title compound. MS (APCI+) *m/z* 244.1 (M+H).

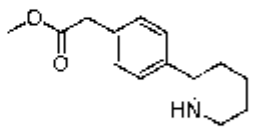
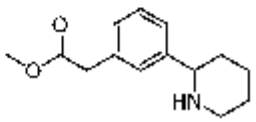
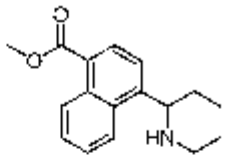
Intermediate 2-17; (±)-methyl 2-methoxy-4-(piperidin-2-yl)benzoate



The title compound was synthesized form methyl 2-methoxy-4-(pyridin-2-yl)benzoate, **Intermediate 2-17-A**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-16.** (APCI+) 250.2 (M+H).

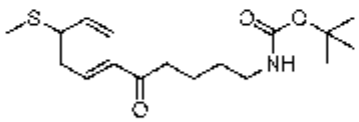
Following intermediates were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above.

Intermediate	structure	chemical name starting materials	MS (*m/z*)
2-18-1		(±)-methyl 3-methyl-4-(piperidin-2-yl) benzoate methyl 4-bromo-3-methylbenzoate and 2-(tributylstannyl)pyridine	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-2	 single isomer isolated	(±)-methyl 4-(5-methylpiperidin-2-yl) benzoate (single diastereomer) (4-(methoxycarbonyl)phenyl)boronic acid and 2-bromo-5-methylpyridine	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-3	 *rel-(2S,4R)*	(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoate 2-bromo-4-ethylpyridine and (4-(methoxycarbonyl)phenyl)boronic acid	(ESI+) 248.2 (M+H)

2-18-4		(±)-methyl 2-(4-(piperidin-2-yl)phenyl) acetate 2-bromopyridine and methyl 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetate	(APCI+) 234.1 (M+H)
2-18-5		(±)-methyl 2-(3-(piperidin-2-yl)phenyl) acetate 2-bromopyridine and methyl 2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetate	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-6		(±)-methyl 4-(piperidin-2-yl)-1-naphthoate 2-bromopyridine and methyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthoate	(APCI+) 270.1 (M+H)

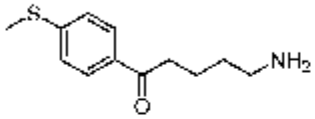
Intermediate 2-19:

Intermediate 2-19-A; ***tert*-butyl (5-(4-(methylthio)phenyl)-5-oxopentyl)carbamate**



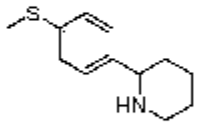
To a solution of *tert*-butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylate (CAS: 85908-96-9, 4.98 g, 25 mmol) in THF (75 mL) at -78 °C under nitrogen, was added 0.5N (4-(methylthio)phenyl)magnesium bromide in THF (50 mL, 25 mmol) slowly over 10 min. The mixture was stirred at -78 °C for 0.5h, and then the reaction was quenched with MeOH and half satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 6/4) to afford the title compound. MS (ESI-) *m/z* 322.3 (M-H).

Intermediate 2-19-B; **5-amino-1-(4-(methylthio)phenyl)pentan-1-one**



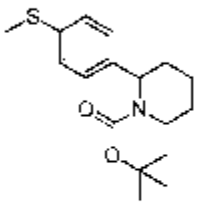
The title compound was prepared from *tert*-butyl (5-(4-(methylthio)phenyl)-5-oxopentyl)carbamate, **Intermediate 2-19-A**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 224.2 (M+H).

Intermediate 2-19-C; (±)-2-(4-(methylthio)phenyl)piperidine



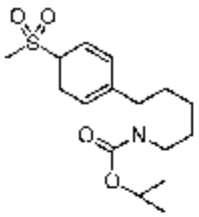
To the suspension of 5-amino-1-(4-(methylthio)phenyl)pentan-1-one, **Intermediate 2-19-B**, (3.9 g, 15 mmol) in toluene (50 mL), $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (12.79 mL, 45.0 mmol) was added slowly. The mixture was stirred at r.t. for 15 min, then heated at 85 °C for 2.5 hr, and then cooled to 0 °C. To the mixture was then added a suspension of $NaBH_4$ (2.27 g, 60 mmol) in MeOH (50 mL) dropwise. After completion of the addition, to the mixture was successively added H_2O, CH_2Cl_2, and Celite®. The mixture was then filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with CH_2Cl_2. The organic layer was then separated. The aqueous layer was then extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentration to furnish the title compound without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 208.3 (M+H).

Intermediate 2-19-D; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylthio)phenyl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (±)-2-(4-(methylthio)phenyl)piperidine, **Intermediate 2-19-C**, (3 g, 14.47 mmol) in acetonitrile (30 mL), Boc_2O (4.03 mL, 17.36 mmol) and DMAP (0.088 g, 0.723 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 45 °C for 0.5h, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 4/6) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 308.4 (M+H).

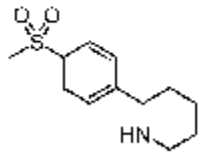
Intermediate 2-19-E; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylthio)phenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-19-D**, (307 mg, 1 mmol) in EtOH (5 mL) at 0 °C was added a mixture of ammonium molybdate tetrahydrate (371 mg, 0.300 mmol) and 50% H_2O_2 in H_2O (1.4 mL) slowly. The mixture was then stirred at room temperature during over ca. 72h. The reaction mixture was then diluted with H_2O and CH_2Cl_2, and then quenched with $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned. The aqueous layer

was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 0/1) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 340.4 (M+H).

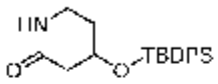
Intermediate 2-19; (±)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidine



The title compound was prepared from (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-19-E**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-1**. MS (ESI+) *m/z* 240.3 (M+H).

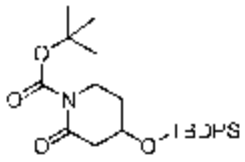
Intermediate 2-20:

Intermediate 2-20-A; (±)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-one



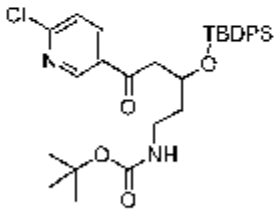
To a solution of (±)-4-hydroxypiperidin-2-one (7.5 g, 65.1 mmol) in DMF (60 mL) at room temperature were added imidazole (6 g, 88 mmol) and TBDPS-Cl (22 mL, 86 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 1.25h. The mixture was then diluted with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 354.3 (M+H).

Intermediate 2-20-B; (±)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidine-1-carboxylate



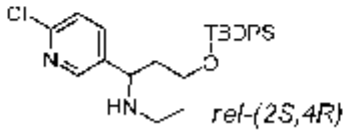
To a solution of (±)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-one, **Intermediate 2-20-A**. (23 g, 65 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at room temperature were added Boc_2O (21.28 mL, 92 mmol) and Et_3N (13 mL, 94 mmol), followed by DMAP (0.2 g, 1.637 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 7h. The reaction was then quenched with H_2O. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (heptane/EtOAc = 77/23) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 454.4 (M+H).

Intermediate 2-20-C; (±)-*tert*-butyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(6-chloropyridin-3-yl)-5-oxopentyl)carbamate



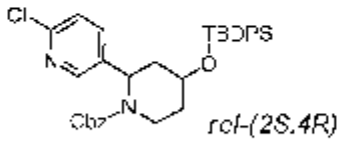
To a solution of 2-chloro-5-iodopyridine (14 g, 58.5 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C was added isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex in THF (1.3 M, 45 mL, 58.5 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 1h. To a solution of (±)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-B,** (20 g, 44.1 mmol) in THF (100 mL) at -78 °C was added the mixture above over 15 min. The mixture was then stirred at -78 °C for 10min. The mixture was then warmed to 0 °C, and then stirred for 1h. The reaction was quenched with MeOH, followed by half satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was warmed to room temperature. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 567.2, 569.19 (M+H).

Intermediate 2-20-D; (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)-2-chloropyridine



To a solution of (±)-*tert*-butyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(6-chloropyridin-3-yl)-5-oxopentyl)carbamate, **Intermediate 2-20-C,** (25 g, 44.1 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0 °C was added 2,6-lutidine (10 mL, 86 mmol), followed by TMSOTf (15 mL, 83 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 2h. To the mixture was added an additional amount of 2,6-lutidine (6 mL, 51.5 mmol), followed by TMSOTf (6 mL, 33.2 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 1h. The reaction at 0 °C was then quenched with MeOH (50 mL). The mixture was then stirred at the same temperature for 0.25h. To the mixture was then added $NaBH_4$ (3g, 79 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 1h. The reaction was then diluted with H_2O. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound as a single diastereomer, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.1 (M+H).

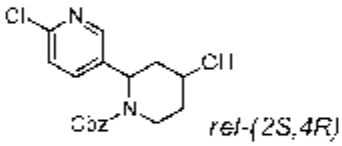
Intermediate 2-20-E; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4R)

To a solution of (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)-2-chloropyridine, **Intermediate 2-20-D**, (19.85 g, 44 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C was added Et_3N (10 mL, 72.1 mmol), followed by Cbz-Cl (10 mL, 70.0 mmol) over 0.25h. The mixture was then stirred at 0 °C for 2h. The reaction was then quenched with 1M NH_4OH. The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h and diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 595.3, 587.2 (M+H).

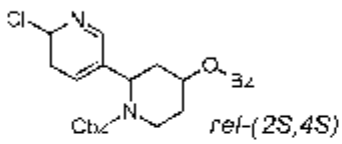
Intermediate 2-20-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4R)

To a solution of (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-E**, (25.7 g, 44 mmol) in MeOH (100 mL) was added a solution of HCl in MeOH, which was prepared by $SOCl_2$ (6.5 mL, 89 mmol) and MeOH (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16h, and then 2h at 40 °C. The mixture was diluted with CH_2Cl_2. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH_2Cl_2/EtOAc = 61/39 to 25/75) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 347.2, 349.0 (M+H).

Intermediate 2-20-G; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-(benzoyloxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate

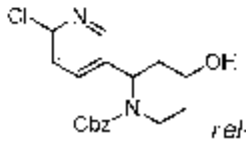


rel-(2S,4S)

To a solution of (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-F**, (7 g, 20.18 mmol), benzoic acid (4.2 g, 34.4 mmol), and PPh_3 (8 g, 30.5 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C was added DEAD (4.2 mL, 26.5 mmol) over 0.25h. The

mixture was then stirred at 0 °C for 1h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was then absorbed on silica gel, which was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(30% EtOAc in CH_2Cl_2) = 1/0 to 3/7] to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.0 (M+H).

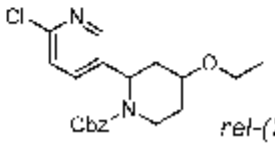
Intermediate 2-20-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4S)

A suspension of (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-(benzoyloxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-G**, (9.02 g, 20 mmol) and K_2CO_3 (5 g, 36.2 mmol) in MeOH (100 mL) was stirred at 60 °C for 1.5h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, *J*=0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, *J*=4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, *J*=4.65 Hz, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.31 - 1.43 (m, 1H).

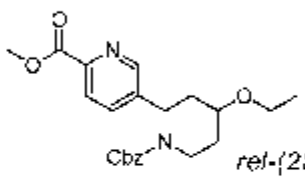
Intermediate 2-20-I; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-ethoxypiperidine-1-carboxylate



rel-(2S,4S)

The title compound was synthesized from (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-H**, by using EtI in the place of MeI analogously to the preparation of **Intermediate 2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 375.1, 377.4 (M+H).

Intermediate 2-20-J; (±)-methyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)picolinate

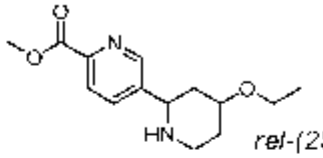


rel-(2S,4S)

A solution of (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)-4-ethoxypiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-20-I**, (1.8 g, 4.80 mmol) and Et_3N (1.2 mL, 8.66 mmol) in MeOH (4 mL)

was sparged with CO gas for 5min in a vial. (*rac*)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol) and $PdCl_2$ (100 mg, 0.564 mmol) was added to the mixture, and the vial was capped under CO atmosphere. The mixture was then stirred at 100 °C under the microwave irradiation for 1 hr. To the mixture was added additional amount of (*rac*)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol), followed by $PdCl_2$ (100 mg, 0.564 mmol). The vial was filled with CO gas. The mixture was then stirred at 120 °C under the microwave irradiation for 1 hr. The reaction mixture was then diluted with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 55/45) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 399.2 (M+H).

Intermediate 2-20; (±)-methyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-yl)picolinate

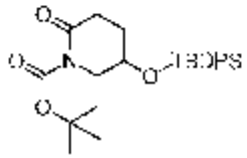


rel-(2S,4S)

The title compound was synthesized from (±)-methyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)picolinate, **Intermediate 2-20-J**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-12**. MS (ESI+) *m/z* 265.1 (M+H).

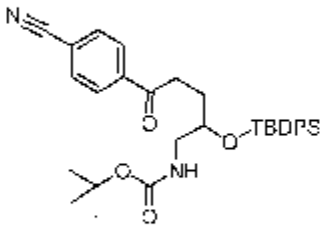
Intermediate 2-21:

Intermediate 2-21-A; (±)-*tert*-butyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidine-1-carboxylate



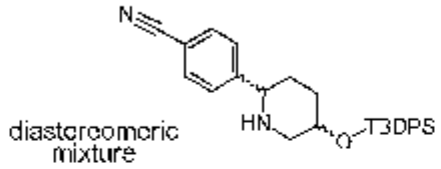
The title compound was synthesized from (±)-5-hydroxypiperidin-2-one (CAS: 19365-07-2) by following procedures described in the synthesis of **Intermediate 2-20-A** and then **Intermediate 2-20-B**. MS (ESI+) *m/z* 454.3 (M+H).

Intermediate 2-21-B; (±)-*tert*-butyl (2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-cyanophenyl)-5-oxopentyl)carbamate



To a solution of *i*PrMgCl-LiCl complex solution in THF (15 mL, 19.50 mmol) in THF (15 mL) at -78 °C was added a solution of 4-bromobenzonitrile (4 g, 21.98 mmol) in THF (10 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 1.5h. To a solution of (±)-*tert*-butyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-21-A**, (6 g, 13.23 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C was added the reaction mixture above over 15 min. The mixture was then stirred at -78 °C for 10 min, and then at 0 °C for 0.5h. The reaction was then quenched with MeOH, followed by half satd. aq. $KHSO_4$. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 557.4 (M+H).

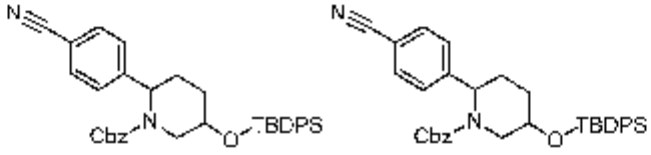
Intermediate 2-21-C; **(±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitrile** (diastereomeric mixture)



diastereomeric mixture

The title compounds was synthesized from (±)-*tert*-butyl (2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-cyanophenyl)-5-oxopentyl)carbamate, **Intermediate 2-21-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-20-D**. MS (ESI+) *m/z* 441.1 (M+H).

Intermediate 2-21-D; **(±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate** (diastereomer-1); and **(±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate** (diastereomer-2).



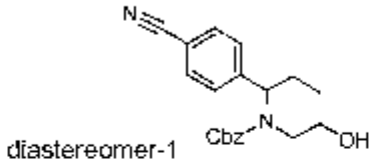
diastereomer-1 diastereomer-2

To a solution of (±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitrile (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-21-C**, (5.77 g, 13 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C was added Et_3N (5 mL, 36.1 mmol), followed by Cbz-Cl (5 mL, 35.0 mmol) over 0.25h. The mixture was then stirred at 0 °C for 2.5h. The reaction was quenched with 28% NH_4OH. The mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 87/13) to afford, in respective elution order, (±)-benzyl

5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate (diastereomer-1); and (±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate (diastereomer-2). (diastereomer-1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d, *J*=2.00 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 4.89 - 5.01(m, 1H), 4.04 (br. d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd, *J*=1.47, 14.06 Hz, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

(diastereomer-2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H), 7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, *J*=2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, *J*=10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, *J*=10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=14.31 Hz, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

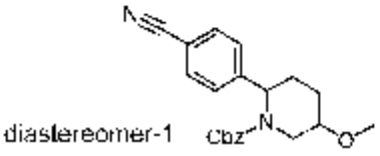
Intermediate 2-21-E; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-5-hydroxypiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1)



diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-21-D**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 337.1 (M+H).

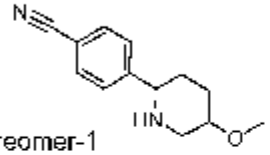
Intermediate 2-21-F; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1)



diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-5-hydroxypiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-21-E**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.2 (M+H).

Intermediate 2-21; (±)-4-(5-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile (diastereomer-1)

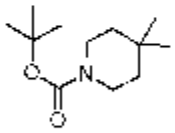


diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 2-21-F**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-12**. MS (ESI+) *m/z* 217.1 (M+H).

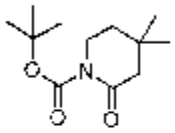
Intermediate 2-22:

Intermediate 2-22-A; *tert*-butyl 4,4-dimethylpiperidine-1-carboxylate



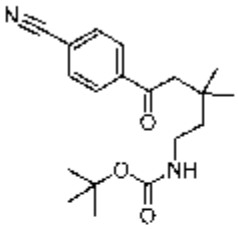
To a solution of 4,4-dimethylpiperidine hydrochloride (6 g, 40.1 mmol) and Boc_2O (12.77 mL, 55.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added Et_3N (12 mL, 87 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 13h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was then extracted with Et_2O. The mixture was then washed successively with 1M aq. HCl, 5% aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

Intermediate 2-22-B; (±)-*tert*-butyl 4,4-dimethyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate



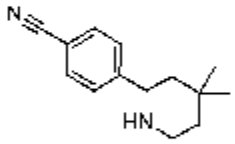
To a suspension of *tert*-butyl 4,4-dimethylpiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-22-A**, (8.5 g, 40.0 mmol) and $NaIO_4$ (13 g, 60.8 mmol) in EtOAc (50 mL)/H_2O (100 mL) was added $RuCl_3$ (1 g, 4.82 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 4.5h. To the mixture was then added additional amount of $NaIO_4$ (8 g, 37.4 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 2.5h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc. The mixture was then filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O, 1% aq. $Na_2S_2O_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was absorbed onto silica gel. The silica gel was rinsed with Et_2O. The filtrate was then concentrated to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 228.2 (M+H).

Intermediate 2-22-C; (±)-*tert*-butyl (5-(4-cyanophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxopentyl)carbamate



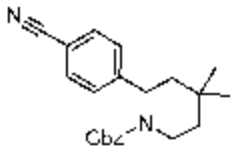
The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4,4-dimethyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-22-B**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-21-B**. MS (ESI+) *m/z* 331.2 (M+H).

Intermediate 2-22-D; (±)-4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzonitrile



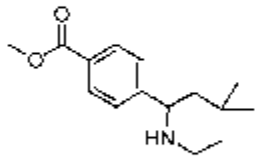
The title compound was analogously synthesized form (±)-*tert*-butyl (5-(4-cyanophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxopentyl)carbamate, **Intermediate 2-22-C**, by following methods described in the synthesis of **Intermediate 2-19-B**, and then **Intermediate 2-19-C**. MS (ESI+) *m/z* 215.3 (M+H).

Intermediate 2-22-E; (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4,4-dimethylpiperidine-1-carboxylate



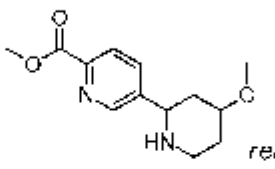
The title compound was synthesized from (±)-4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 2-22-D**, analogously to the preparation of **Intermediate 2-20-E**. MS (ESI+) *m/z* 349.1 (M+H).

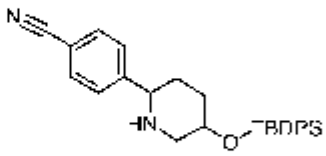
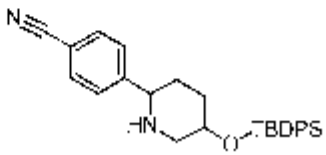
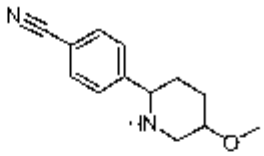
Intermediate 2-22; (±)-methyl 4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoate



The title compound was synthesized from (±)-benzyl 2-(4-cyanophenyl)-4,4-dimethylpiperidine-1-carboxylate. **Intermediate 2-22-E**, by following procedures described in the synthesis of **Intermediate 2-13-C**, **Intermediate 2-13-D**, and then **Intermediate 2-13**. MS (ESI+) *m/z* 248.1 (M+H).

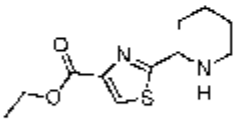
Following intermediates were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above.

Intermediate	structure	chemical name / starting material	MS (*m/z*)
2-23-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-methyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl) picolinate / **Intermediate 2-20-H**	(ESI+) 251.1 (M+H)

2-23-2	 diastereomer-1	(±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy) piperidin-2-yl)benzonitrile (diastereomer-1) diastereomer-1 described as **Intermediate 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)
2-23-3	 diastereomer-2	(±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy) piperidin-2-yl)benzonitrile (diastereomer-2) diastereomer-2 described as **Intermediate 2-21-D**	(ESI+) 441.0 (M+H)
2-23-4	 diastereomer-2	(±)-4-(5-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile (diastereomer-2) diastereomer-2 described as **Intermediate 2-21-D**	(ESI+) 217.1 (M+H)

Intermediate 2-24:

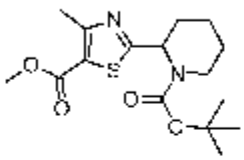
(±)-Ethyl 2-(piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylate



A mixture of (±)-*tert*-butyl 2-carbamothioylpiperidine-1-carboxylate (CAS: 569348-09-0, 99 mg, 0.405 mmol) and bromoethylpyruvate (79 mg, 0.405 mmol) in EtOH (3 mL) was stirred at room temperature for 4 days. The mixture was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

Intermediate 2-25:

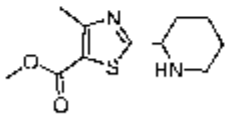
Intermediate 2-25-A; (±)-methyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate



To a solution of (±)-*tert*-butyl 2-carbamothioylpiperidine-1-carboxylate (187 mg, 0.765 mmol) in EtOH (5 mL) at 50 °C was added methyl-2-chloroacetoacetate (138 mg, 0.918 mmol). The mixture was stirred at 70 °C for 16h. and then concentrated. The resulting residue was then diluted

with EtOAc. The EtOAc layer was then washed successively with satd. aq. $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 340.9 (M+H).

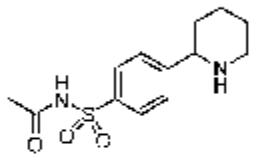
Intermediate 2-25; (±)-methyl 4-methyl-2-(piperidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate



To a solution of (±)-methyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate, **Intermediate 2-25-A**, (115mg, 0.338 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added TFA. The whole mixture was then stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, and then washed successively with aq. $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without further purification. MS (ESI+) *m/z* 240.9 (M+H).

Intermediate 2-26:

(±)-*N*-((4-(piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide

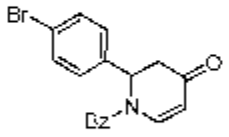


To a solution of a mixture of (±)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate and (±)-*tert*-butyl 2-(4-sulfamoylphenyl)piperidine-1-carboxylate, **Intermediate 2-9-A**, (0.11 g, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at room temperature was added Et_3N (0.14 mL, 0.97 mmol), followed by Ac_2O (0.09 mL, 0.97 mmol). The mixture was then stirred for 20 min. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and satd. aq. $NaHCO_3$. The organic phase was then washed successively with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was used in the following step without any purification.

To a solution of the residue in CH_2Cl_2 (3 mL) at room temperature was added TFA (0.25 mL, 3.2 mmol. The mixture was then stirred at room temperature for 60 hr. The reaction mixture was concentrated to give the title compound as TFA salt, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 283.1 (M+H).

Intermediate 2-27:

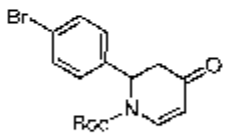
Intermediate 2-27-A; (±)-1-benzoyl-2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one



To a suspension of Mg (1.2 g, 50 mmol) in THF (50 mL) at room temperature was added iodine (50 mg), and then the mixture was stirred at room temperature for 5 min. To the mixture was then added 1,4-bibromobenzene (11.8 g, 50 mmol) portionwise , and the mixture was stirred at 70 °C for 2h. The mixture was cooled to room temperature to furnish 4-bromophenylmagnesium bromide in THF.

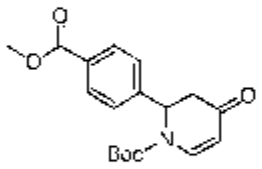
To a solution of 4-methoxypyridine (1.52 g, 13.9 mmol) in THF (40 mL) at room temperature was added benzoyl chloride (1.6 mL, 13.9 mmol), followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (3.06 g, 13.8 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h, and then cooled to -78 °C. To the mixture at -78 °C was then added the 4-bromophenylmagnesium brimide in THF, and then the mixture was stirred at the same temperature for 1h. The mixture was then quenched with 2M HCl (50 mL). The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silca gel flash cholumn chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 4/1) to afford the titled compound. MS (ESI+) *m/z* 357.8 (M+H).

Intermediate 2-27-B; (±)-*tert*-butyl 2-(4-bromophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



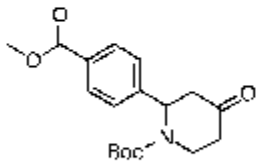
A mixture of **Intermediate 2-27-A** (700 mg, 1.97 mmol) and 25% NaOMe in MeOH (5 mL) was stirred at room temperature for 2h, and then diluted with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The oeganic phase was then dried over Na2SO4, filtered, and then concentrate. The resulting residue in THF (8 mL) were added Boc_2O (955 mg, 4.38 mmol) and Et_3N (0.5 mL, 3.28 mmol), followed by DMAP (130 mg, 1.06 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 1h, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 7/3) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 294.9 $(M-tBu)^+$.

Intermediate 2-27-C; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



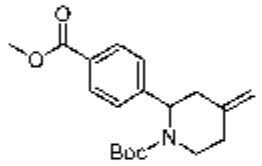
A mixture of **Intermediate 2-27-B** (7.8 g, 22.2 mmol), iPr_2NEt (10 mL, 57.4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.2 g, mmol, 5.34 mmol), and dppp (4.2 g, 10.2 mmol) in DMSO/MeOH (60 mL/60 mL) was stirred at 80 °C for 16h under CO gas atmosphere (100 psi). The reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was then concentrated. The resulting residue and Et3N (10 mL, 71 mmol) in THF (50 mL) was added Boc_2O (8 g, 36.7 mmol) in THF (10 mL), followed by catalytic amount of DMAP. The mixture was then stirred at room temperature for 2h, and then concentrated. The resulting mixture was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 4/1) to afford the titled compound. MS (ESI-) *m/z* 331.0 (M-H), (ESI+) *m/z* 231.95 (M-Boc) .

Intermediate 2-27-D; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate



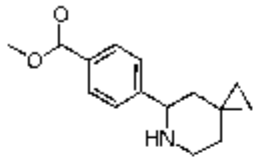
A mixture of **Intermediate 2-27-C** (4.5 g, 13.6 mmol) and Pd/C (10%, 800 mg) in MeOH (25 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere (40psi) for 2h. The H_2 gas was replaced to N_2, and then the catalyst was removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 3/1) to afford the titled compound. MS (ESI-) *m/z* 333.1 (M-H).

Intermediate 2-27-E; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylenepiperidine-1-carboxylate



To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (480 mg, 1.34 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C was added KO*t*Bu (153 mg, 1.36 mmol). The mixture was then stirred at the same temperature for 0.5h. To the mixture was then added a solution of **Intermediate 2-27-D** (300 mg, 0.90 mmol) in THF (5 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 16h, and then quenched with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 9/1) to afford the titled compound. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.53 (brd, J=3.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

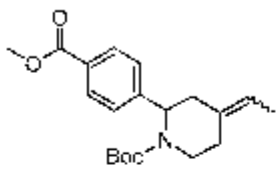
Intermediate 2-27; (±)-methyl 4-(6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoate



To a solution of diethylzinc (1M in hexane, 14 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at -40 °C was added diiodomethane (1.1 mL, 13.8 mmol). The mixture was then stirred at the same temperature for 0.5h. To the mixture was then added a solution of **Intermediate 2-27-E** (1.52 g, 4.6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 16h. The mixture was then quenched with H_2O/brine. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 1/4) to afford the titled compound. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M+H).

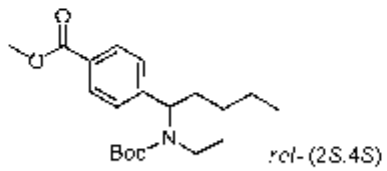
Intermediate 2-28:

Intermediate 2-28-A; (±)-*tert*-butyl 4-ethylidene-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



The title compound was synthesized from **Intermediate 2-27-D** (220mg, 0.66 mmol) and ethyl triphenylphosphonium bromide (344mg, 0.92 mmol) analogoulsy to the preparation of **Intermediate 2-27-E**. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M-*t*Bu).

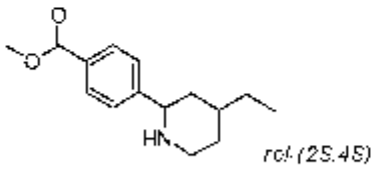
Intermediate 2-28-B; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-*tert*-butyl 4-ethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



rel-(2*S*,4*S*)

A mixture of **Intermediate 2-28-A** (110 mg, 0.3 mmol) and Pd/C (10%, 30 mg) in MeOH (2 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere (50 psi) for 5h. The H_2 gas was replaced to N_2, and then the catalyst was removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 3/1) to afford the titled compound. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, *J*=14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, *J*=7.1Hz, 3H).

Intermediate 2-28; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoate

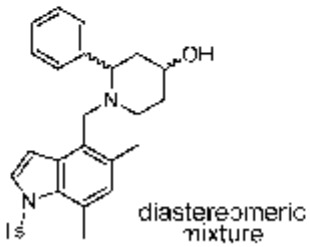


rel-(2*S*,4*S*)

To a solution of **Intermediate 2-28-B** (40 mg, 0.115 mmol) in CH_2Cl_2/MeOH (1 mL/1 mL) at 0 °C was added 4M HCl in dioxane (2 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 6h. The mixture was then partially concentrated. The mixture was then diluted with H_2O. The mixture was then rendered basic by $NaHCO_3$ (pH~8). The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound. ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J'*=3 Hz, *J'*=7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, *J*=8.0 Hz, 3H).

Intermediate 3-1:

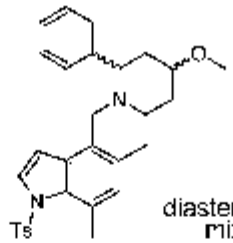
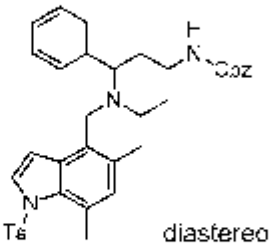
(±)-1-((5,7-Dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomeric mixture)

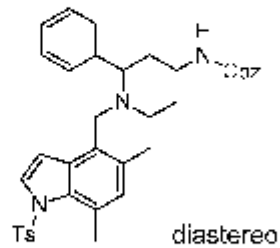
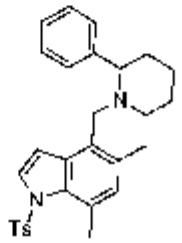
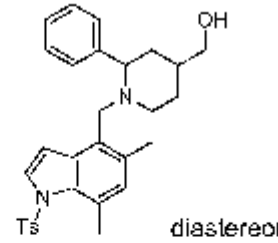
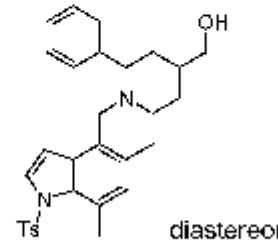
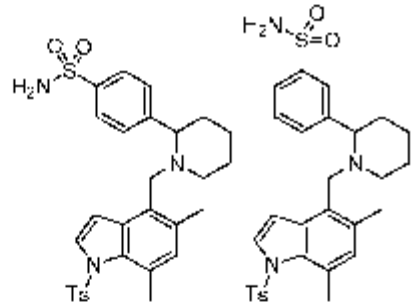


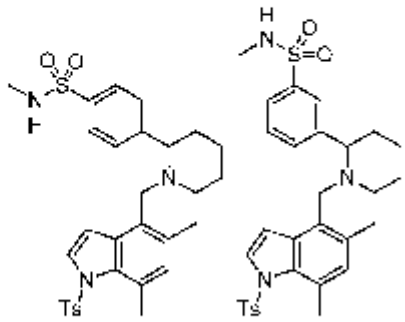
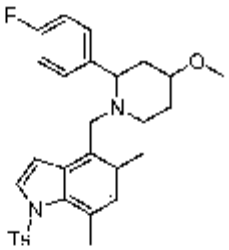
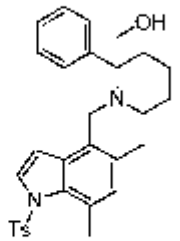
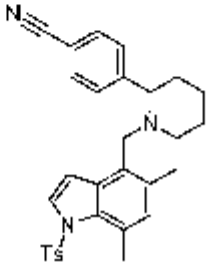
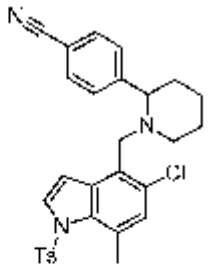
diastereomeric mixture

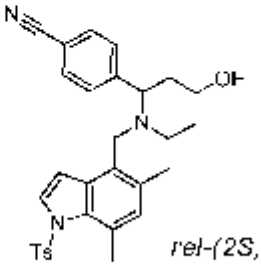
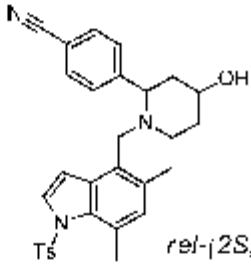
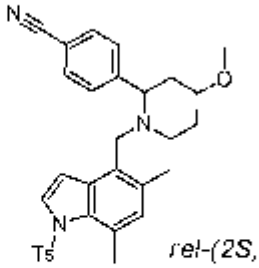
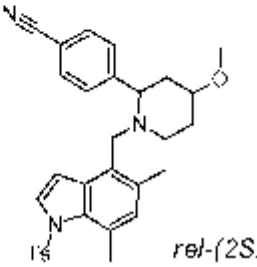
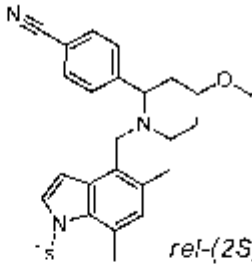
To a solution of (±)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomeric mixture), **Intermediate 2-1**, (154 mg, 0.72 mmol) in DMSO (2 mL) was added K_2CO_3 (350 mg, 2.53 mmol). The mixture was then stirred for 10 min. To the mixture was then added 4-(chloromethyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole, **Intermediate 1-6**, (170 mg, 0.489 mmol). The mixture was then stirred at 80 °C for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then poured into H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase was washed successively with H_2O (twice) and brine, dried over K_2CO_3, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc =75/25) to afford the title compound as a mixture of diastereomers, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 489.4 (M+H).

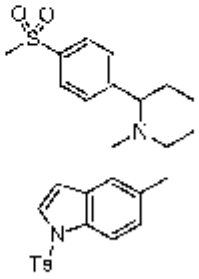
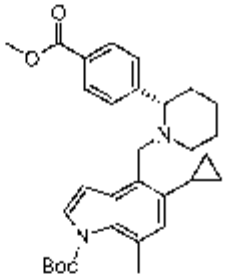
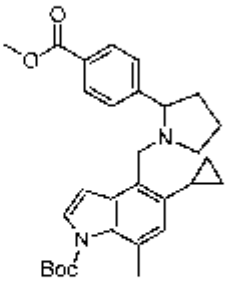
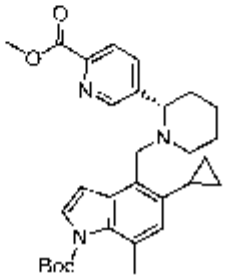
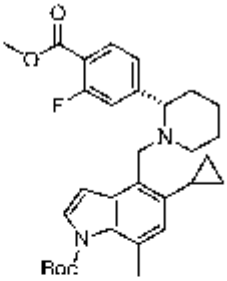
Following intermediates were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above.

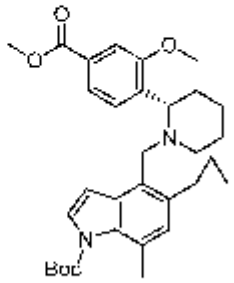
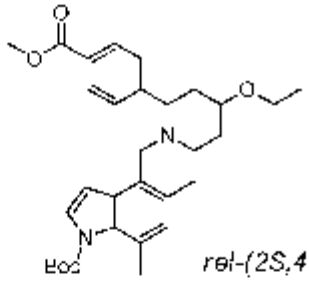
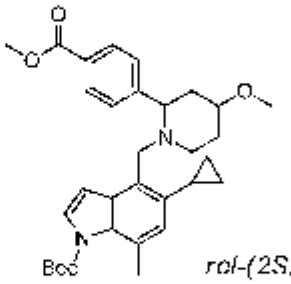
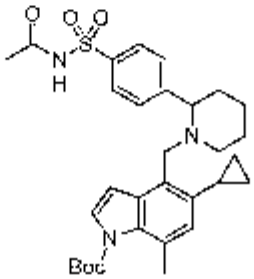
Interm ediate	structure	chemical name starting material	MS (*m/z*)
3-2-1	 diastereomeric mixture	(±)-**4**-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-**1**-tosyl-1*H*-indole (diastereomeric mixture)	(ESI+) 503.5 (M+H)
		Intermediate 1-6 and **Intermediate 2-2**	
3-2-2	 diastereomer-1	(±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-**1**-tosyl-**1***H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-1)	(ESI+) 622.6 (M+H)
		Intermediate 1-6 and **Intermediate 2-5**	

3-2-3	 diastereomer-2	(±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-2) **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-6**	(ESI+) 622.6 (M+H)
3-2-4		(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1-tosyl-1*H*-indole **Intermediate 1-6** and 2-phenylpiperidine	(ESI+) 473.2 (M+H)
3-2-5	 diastereomer-1	(±)-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)methanol (diastereomer-1) **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-7**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-6	 diastereomer-2	(±)-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)methanol (diastereomer-2) **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-8**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-7	 (mixture of regioisomer)	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide and (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide (mixture of regioisomer) **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-9**	(ESI+) 552.4 (M+H)

3-2-8	 (mixture of regioisomer)	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide and (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-10**	(ESI+) 566.6 (M+H)
3-2-9		(±)-4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-11**	(ESI+) 521.5 (M+H)
3-2-10		(±)-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol **Intermediate 1-6** and (2-phenylpiperidin-2-yl)methanol (CAS: 161499-35-0)	(ESI+) 503.3 (M+H)
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and 4-(piperidin-2-yl)benzonitrile HCl (CAS: 1203685-85-1)	(ESI+) 498.5 (M+H)
3-2-12		(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-9** and 4-(piperidin-2-yl)benzonitrile HCl	(ESI+) 518.4, 520.4 (M+H)

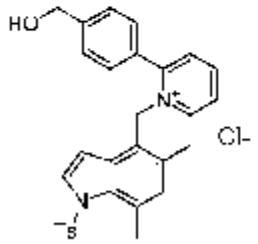
3-2-13	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-15-1**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-15	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-15-3**	(ESI+) 528.5 (M+H)
3-2-16	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-15-4**	(ESI+) 528.5 (M+H)
3-2-17	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzonitrile **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-15-5**	(ESI+) 542.5 (M+H)

3-2-18		(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1-tosyl-1*H*-indole **Intermediate 1-6** and **Intermediate 2-19**	(ESI+) 551.5 (M+H)
3-2-19		(*S*)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and (*S*)-methyl 4-(piperidin-2-yl)benzoate HCl (CAS: 1391547-09-3)	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-20		(±)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and methyl 4-(pyrrolidin-2-yl)benzoate (CAS: 908334-13-4)	(ESI+) 489.5 (M+H)
3-2-21		(*S*)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and (*S*)-methyl 5-(2-piperidyl)pyridine-2-carboxylate (CAS: 1213606-12-2)	(ESI+) 504.5 (M+H)
3-2-22		(*S*)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and (*S*)-methyl 2-fluoro-4-(piperidin-2-yl)benzoate (CAS: 1336571-41-5)	(ESI+) 521.5 (M+H)

3-2-23		(*S*)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((2-(2-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and (*S*)-methyl 6-(-2-piperidyl)pyridine-3-carboxylate (CAS: 1269996-93-1)	(ESI+) 533.5 (M+H)
3-2-24	 *rel-(2S,4S)*	(±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-7** and **Intermediate 2-13b**	(ESI+) 521.6 (M+H)
3-2-25	 *rel-(2S,4S)*	(±)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and **Intermediate 2-12**	(ESI+) 533.6 (M+H)
3-2-26	 single regioisomer isolated	(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-(*N*-acetylsulfamoyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-8** and **Intermediate 2-26**	(ESI+) 566.3 (M+H)

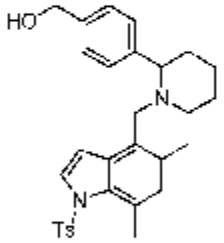
Intermediate 3-3:

Intermediate 3-3-A; 1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-(4-(hydroxymethyl)phenyl)pyridin-1-ium chloride



To a solution of (4-(pyridin-2-yl)phenyl)methanol (CAS: 98061-39-3, 70 mg, 0.378 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was added 4-(chloromethyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole, **Intermediate 1-6**, (100 mg, 0.287 mmol). The mixture was then stirred at 70 °C for 23h. The reaction mixture was concentrated to give the title compound, which was used in the next reaction without the need for further purification. MS (ESI+) *m/z* 497.5 $(M)^+$.

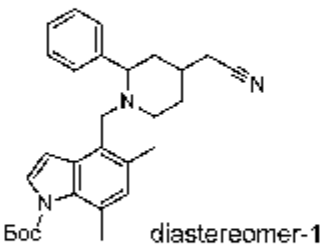
Intermediate 3-3; (±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol



A mixture of 1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-pyridin-1-ium chloride, **Intermediate 3-3-A**, and PtO_2 (20 mg, 0.088 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for ca. 4h. The H_2 gas was replaced with N_2. The catalyst was then removed by filtration through a plug of Celite®, which was rinsed with MeOH. The filtrate was then concentrated, which was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 4/1 to 1/1) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 503.5 (M+H).

Intermediate 4-1:

(±)-*tert*-Butyl 4-((4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1)

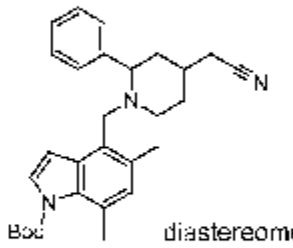


diastereomer-1

To a mixture of (±)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-1), **Intermediate 2-3**, (46.7 mg, 0.233 mmol) and $Ti(OiPr)_4$ (1 mL, 3.38 mmol) was added *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-5**, (55 mg, 0.201 mmol). The mixture was then stirred at 90 °C for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then diluted with CH_2Cl_2 (ca. 2 mL). The mixture was then poured into a suspension of $NaBH_4$ (500 mg, 13.22 mmol) in MeOH (20 mL) at 0 °C dropwise. The mixture was then stirred at room temperature for 1h. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2, and added Celite® and H_2O. The mixture was filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with CH_2Cl_2. The organic phase was successively washed with H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to furnish the title compound without any purification. MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediate 4-2:

(±)-*tert*-Butyl 4-((4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2)

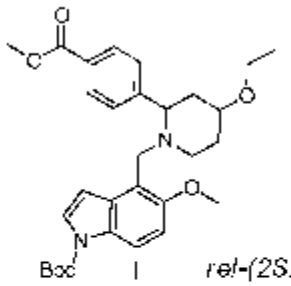


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-2), **Intermediate 2-4**, and *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-5**, analogously to the preparation of **Intermediate 4-2**. MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H).

Intermediate 4-3:

(±)-*tert*-Butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate

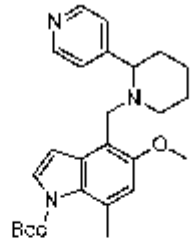
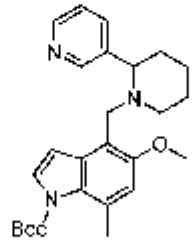
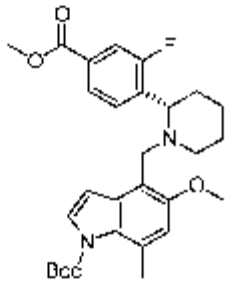
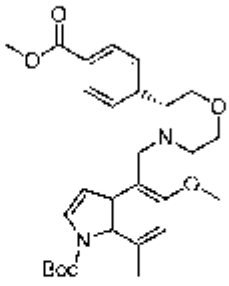


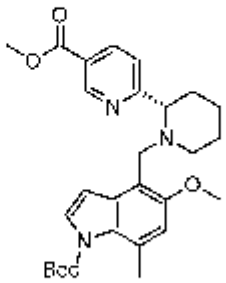
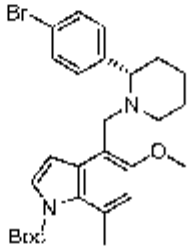
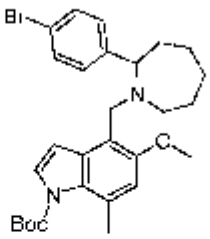
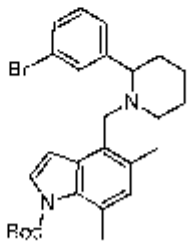
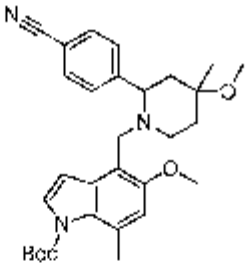
rel-(2*S*,4*S*)

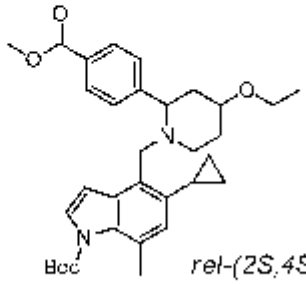
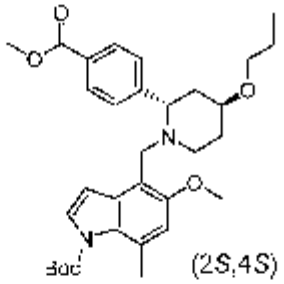
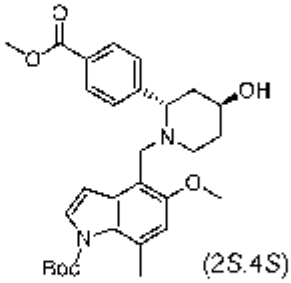
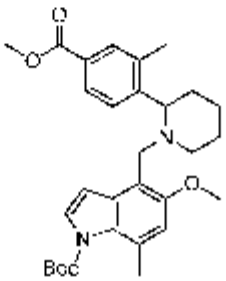
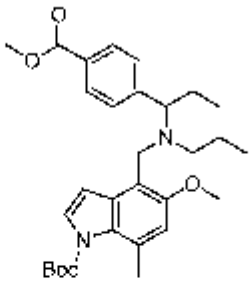
To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1.5 g, 5.18 mmol) and (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-

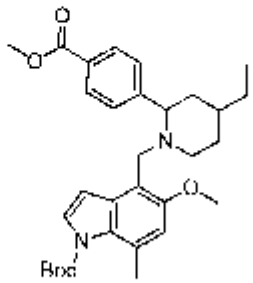
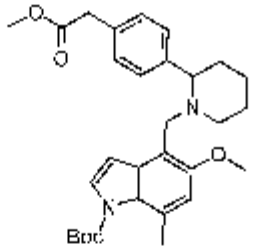
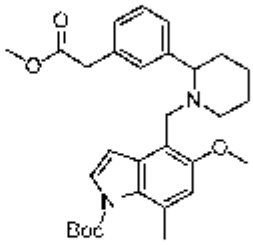
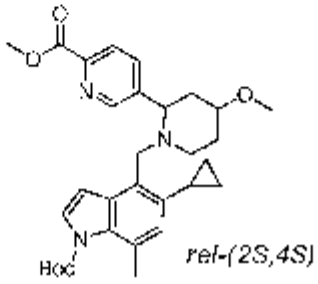
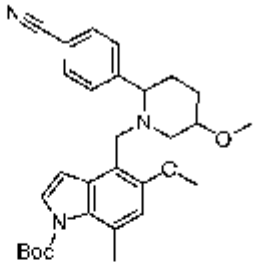
yl)benzoate, **Intermediate 2-13b**, (1.185 g, 4.5 mmol) in DCE (20 mL) was added $NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 20h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to afford the title compound, which was used in the next reaction without the needs of further purification. MS (ESI+) *m/z* 537.4 (M+1).

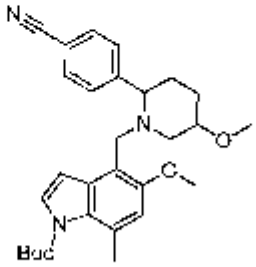
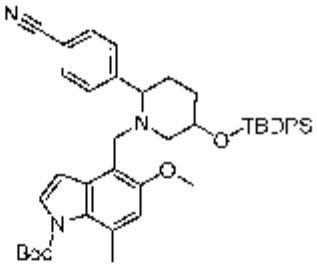
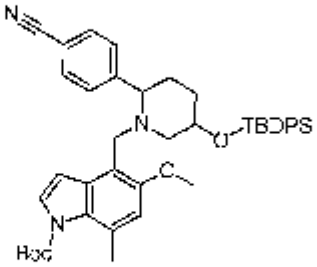
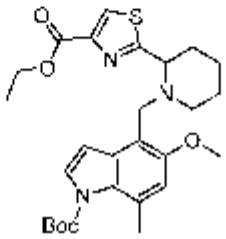
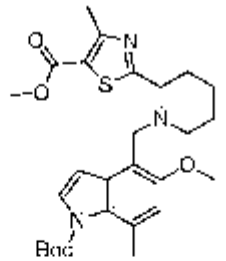
Following intermediates were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above.

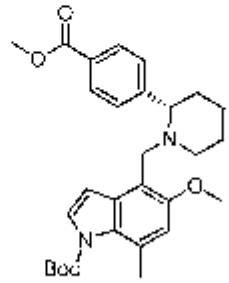
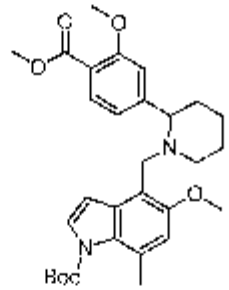
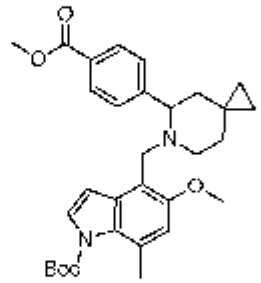
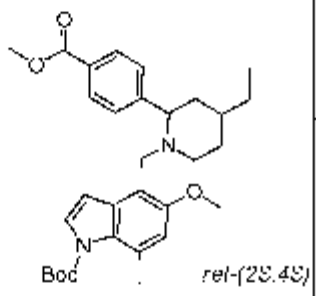
Intermediate	structure	chemical name starting material	MS (*m/z*)
4-4-1		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (±)-2-(4-pyridinyl)piperidine (CAS: 143924-61-0)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-2		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (±)-2-(3-pyridinyl)piperidine (CAS: 13078-04-1)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-3		(*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(2-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (*S*)-methyl 4-((2-piperidyl))-3-fluorobenzoate (CAS: 1213320-08-1)	(APCI) 511.2 (M+H)
4-4-4		(*R*)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((3-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)morpholino)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (*R*)-methyl 4-(morpholin-3-yl)benzoate (CAS: 1213450-66-8)	(ESI+) 495.2 (M+H)

4-4-5		(*S*)-*tert*-butyl 5-methoxy-**4**-((2-(5-(methoxycarbonyl)pyridin-**2**-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (*S*)-methyl 6-(2-piperidyl)pyridine-3-carboxylate (CAS: 1269996-93-1)	(ESI+) 495.2 (M+H)
4-4-6		(*S*)-*tert*-butyl **4**-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (*S*)-2-(4-bromophenyl)piperidine	(APCI+) 513.2, 515.1 (M+H)
4-4-7		(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)azepan-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and 2-(4-bromophenyl)azepane (CAS: 383129-24-6)	(APCI+) 527.2 (M+H)
4-4-8		(±)-*tert*-butyl **4**-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and 2-(3-bromophenyl)piperidine (CAS: 383128-74-3)	(APCI+) 497.0 (M+H
4-4-9	 diastereomer-1	(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-4-methoxy-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (single diastereomer) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-14**	MS (ESI+) *m/z* 504.2 (M+H)

4-4-10	 *rel-(2S,4S)*	(±)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-2** and **Intermediate 2-13b**	(ESI+) 547.3 (M+H)
4-4-11	 (2*S*,4*S*)	*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2*S*,4*S*)-(2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-propoxypiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-15-6**	(ESI+) 551.4 (M+H)
4-4-12	 (2*S*,4*S*)	*tert*-butyl 4-((2*S*,4*S*)-(4-hydroxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-15-7**	(ESI+) 509.4 (M+H)
4-4-13		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-18-1**	(APCI+) 507.2 (M+H)
4-4-14	 single diastereomer	(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (single diastereomer) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-18-2**	(APCI+) 507.4 (M+H)

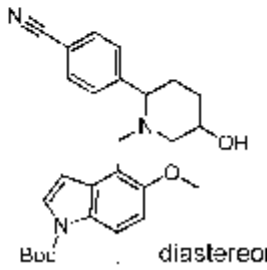
4-4-15	 *rel-(2S,4R)*	(±)-*tert*-butyl 4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-4-ethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-18-3**	(ESI+) 521.4 (M+H)
4-4-16		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-18-4**	(APCI+) 507.3 (M+1)
4-4-17		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-18-5**	(APCI+) 507.2 (M+1)
4-4-18	 *rel-(2S,4S)*	(±)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-2** and **Intermediate 2-23-1**	(ESI+) 534.3 (M+1)
4-4-19	 diastereomer-1	(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-5-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-21**	(ESI+) 490.4 (M+H)

4-4-20	 diastereomer-2	(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-5-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-23-4**	(ESI+) 490.0 (M+H)
4-4-21	 diastereomer-1	(±)-*tert*-butyl 4-((5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-23-2**	(ESI+) 714.4 (M+H)
4-4-22	 diastereomer-2	(±)-*tert*-butyl 4-((5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2) **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-23-3**	(ESI+) 714.4 (M+H)
4-4-23		(±)-ethyl 2-(1-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-24**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-24		(±)-methyl 2-(1-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-25**	(ESI+) 514.1 (M+H)

4-4-25		(*S*)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and (*S*)-methyl 4-(piperidin-2-yl)benzoate (CAS: 1213455-84-5)	(ESI+) 493.5 (M+H)
4-4-26		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-17**	(ESI+) 523.3 (M+1)
4-4-27		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((5-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-27**	(APCI+) 519.1 (M+1)
4-4-28		(±)-*tert*-butyl 4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-28**	(APCI+) 521.1 (M+1)

Intermediate 4-5:

(±)-*tert*-Butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-5-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1)

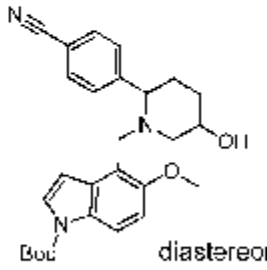


diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-((5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 4-4-21** (diastereomer-1), analogously to the preparation of **Intermediate 2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.4 (M+H).

Intermediate 4-6:

(±)-*tert*-Butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-5-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2)

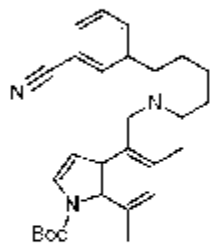


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-((5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2), **Intermediate 4-4-22** (diastereomer-2),analogously to the preparation of **Intermediate 2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.3 (M+H).

Intermediate 4-7:

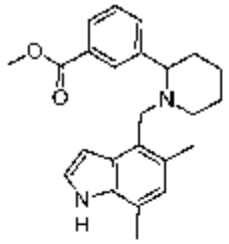
(±)-*tert*-Butyl 4-((2-(3-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate



To a solution of (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-4-8**, (200 mg, 0.402 mmol) and zinc cyanide (10.16 mg, 0.087 mmol) in DMF (1.5 mL) was added $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0.043 mmol). The mixture was then stirred at 80 °C for 6 h, and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O (twice), and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound. MS (APCI+) *m/z* 444.1 (M+H).

Intermediate 4-8:

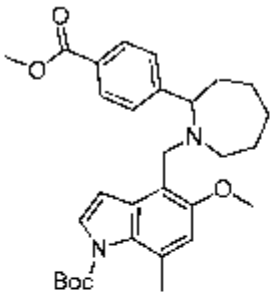
(±)-Methyl 3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate



To a solution of (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-4-8**, (580 mg, 1.166 mmol), Et_3N (1 mL, 7.21 mmol), and $Pd(OAc)_2$ (52.4 mg, 0.233 mmol) in DMSO (18 mL)/MeOH (18 mL) was added 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (192 mg, 0.466 mmol). The mixture was then stirred at 80 °C under carbon monoxide atmosphere (100 psi) for ca. 16h. The reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with H_2O (twice) and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc) to afford the title compound. MS (APCI+) m/z 377.1 (M+H).

Intermediate 4-9:

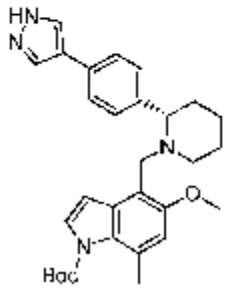
(±)-*tert*-Butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)azepan-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)azepan-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-4-7**, analogously to the preparation of **Intermediate 4-8**. MS (APCI+) *m/z* 507.2 (M+1)

Intermediate 4-10:

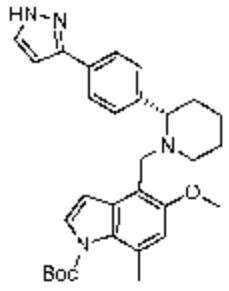
(*S*)-*tert*-Butyl 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



To a suspension of (*S*)-*tert*-butyl **4**-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-4-6** (153 mg, 0.298 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (89 mg, 0.46 mmol), and K_2CO_3 (124 mg, 0.9 mmol) in dioxane (8 mL)/H_2O (2 mL) was added $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol). The mixture was then stirred at 90 °C for ca. 16h. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, and then diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 1/1) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediate 4-11:

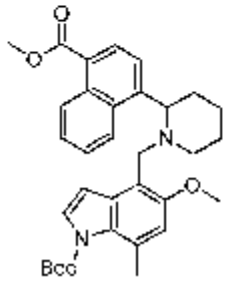
(*S*)-*tert*-Butyl 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



The title compound was synthesized from (*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-4-6**, and 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole analogously to the preparation of **Intermediate 4-10**. MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H).

Intermediate 4-12:

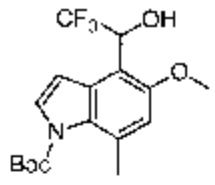
(±)-*tert*-Butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)naphthalen-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



To a solution of *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-10**, (50 mg, 0.172 mmol) in DMSO (1 mL) at room temperature was added cyanuric chloride (63 mg, 0.344 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 2h, and then quenched with H_2O. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was dissolved in DMF (3 mL). To the DMF solution was added (±)-methyl 4-(piperidin-2-yl)-1-naphthoate HCl salt, **Intermediate 2-18-6**, (79mg, 0.26 mmol) and iPr_2NEt (0.13 mL, 0.777 mmol), followed by potassium iodide (21.6 mg, 0.13 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 4 days. The reaction mixture was then diluted with EtOAc. The organic phase was washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 8/2) to afford the title compound. MS (APCI+) *m/z* 543.2 (M+H).

Intermediate 4-13 and **Intermediate 4-14:**

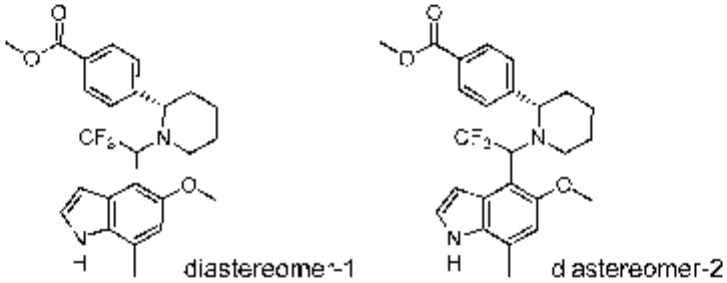
Intermediate 4-13-A; (±)-*tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate



To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1.34 g, 4.6 mmol) and trimethyl(trifluoromethyl)silane (900 mg, 4.88 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF (1M in THF, 92 uL, 0.09 mmol) at -20°C. The mixture was then stirred at room temperature for 2h, and then concentrated. The resulting residue was purifies by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 8/2) to afford the title compound.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

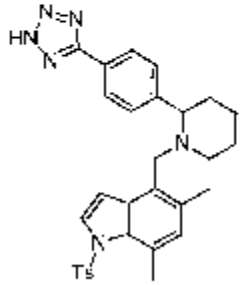
Intermediate 4-13; methyl 4-(2*S*)-(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoate (diastereomer-1): and **Intermediate 4-14; methyl 4-(2*S*)-(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoate** (diastereomer-2):



To a solution of (±)-*tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-13-A**, (350 mg, 0.974 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added Et_3N (162 uL, 1.169 mmol), followed by MsCl (91 uL, 1.169 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 16h. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. To a solution of the resulting residue in CH_3CN (5 mL) was added Et_3N (1 mL, 7.21 mmol), followed by methyl (*S*)-4-(piperidin-2-yl)benzoate (125 mg, 0.487 mmol). The mixture was then stirred at 130 °C for 16h in the sealed tube. The reaction mixture was then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (stationary phase: Xbridge™ C-18; mobile phase; 0.05% TFA in H_2O/CH_3CN; gradient; 5% to 90% B in 40 min) to afford, in respective elution order, *tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-((*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)ethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1, t_r = 23.8 min) as **Intermediate 4-13**. MS (APCI-) *m/z* 459.16 (M-H); and *tert*-butyl 5-methoxy-7-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-((*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)ethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2, t_r = 26.1 min) as **Intermediate 4-14**. MS (APCI-) *m/z* 459.15 (M-H).

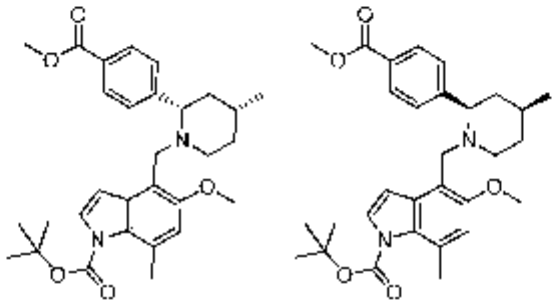
Intermediate 4-15:

(±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole



A mixture of (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-11**, (80 mg, 0.161 mmol), sodium azide (15.68 mg, 0.241 mmol), and triethylamine hydrochloride (33.2 mg, 0.241 mmol) in chlorobenzene (2 mL) was stirred at 110 °C for 1 hr, and then at 130 °C for 5 hr. To the mixture were added additional amounts of sodium azide (29 mg) and triethylamine hydrochloride (63 mg) at room temperature. The mixture was then stirred at 130 °C for 3 hr, and then cooled to room temperature. The mixture was then diluted with H_2O, and then acidified with 1 mL of AcOH. The mixture was then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [heptane/(5% MeOH in EtOAc = 1/0 to 0/1) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 541.5 (M+H).

Intermediate 5-1:



Intermediate 5-1a; (±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate

To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1.8 g, 6.22 mmol) and (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 2-16**, (1.2 g, 5.14 mmol) in DCE (15 mL) was added $NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 14h. The reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel

flash column chromatography (heptane/EtOAc = 91/1) to afford the title compound. (ESI+) *m/z* 507.1 (M+H).

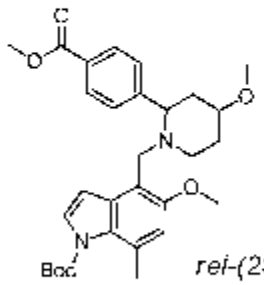
Intermediate 5-1b; *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate and ***tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate**

:

Resolution of the enantiomers of **Intermediate 5-1a** was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® IA column with 20% *i*PrOH in CO_2 to give *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (peak-1, t_r = 4.1 min) and *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (peak-2, t_r = 5.8 min).

Intermediate 5-2:

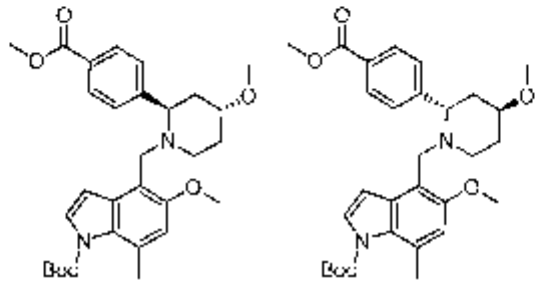
Intermediate 5-2a; (±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate



rel-(2*S*,4*S*)

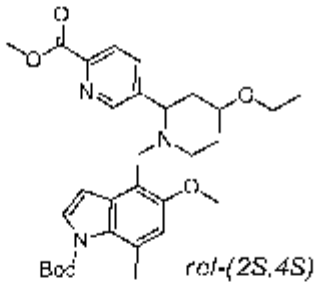
To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (120 mg, 0.415 mmol) and (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 2-12**, (100 mg, 0.401 mmol) in DCE (2 mL) was added $NaB(OAc)_3H$ (400 mg, 1.887 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 17h. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography on aminopropyl-functionalized silica gel (heptane/EtOAc = 94/6) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 523.4 (M+H).

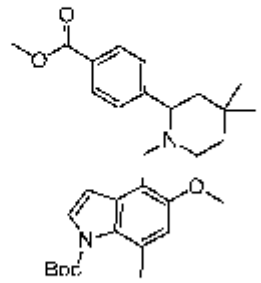
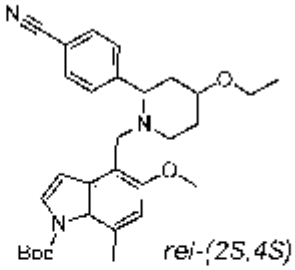
Intermediate 5-2b; *tert*-butyl 5-methoxy-4-((2*R*,4*R*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate: and ***tert*-butyl 5-methoxy-4-((2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate:**



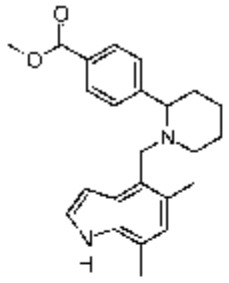
Resolution of the enantiomers of **Intermediate 5-2a** was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 15% (5mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to afford *tert*-butyl 5-methoxy-4-((2*R*,4*R*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (peak-1, t_r = 2.8 min) and *tert*-butyl 5-methoxy-4-((2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (peak-2, t_r = 5.5 min).

The following compounds were prepared from appropriate starting materials by similar methods described above:

Intermediate	structure	chemical name starting material	MS (*m/z*)
	Conditions for the enantiomer separation		
5-3-1a	 *rel*-(2*S*,4*S*)	(±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-20**	ESI+ 538.0 (M+H)
5-3-1b	Resolution of the enantiomers of **Intermediate 5-3-1a** was achieved by chiral SFC using a (R,R) Whelk-O®1 column with 40% MeOH in CO_2 to afford *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 4.9 min) and *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 6.0 min).		

5-3-2a		(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-22**	ESI+ 521.3 (M+H)
5-3-2b	Resolution of the enantiomers of **Intermediate 5-3-2a** was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD column with 20% (5mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to afford *tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 2.4 min) and *tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 4.4 min).		
5-3-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate **Intermediate 1-3** and **Intermediate 2-13b**	ESI+ 504.5 (M+H)
5-3-3b	Resolution of the enantiomers of **Intermediate 5-3-3a** was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 20% (10mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to afford *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate)enantiomer-1) (peak-1, t_r = 1.7 min) and *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 3.4 min).		

Intermediate 6-1:



Intermediate 6-1a; (±)-methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate

A mixture of (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2**-11, (550 mg, 1.105 mmol) and KOH (500 mg, 8.91 mmol) in EtOH (8 mL) was stirred at 130 °C under the microwave irradiation for 2.5 hr. The reaction mixture was acidified by satd. aq. citric acid. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2/TFE (ca. 9/1) two times. The

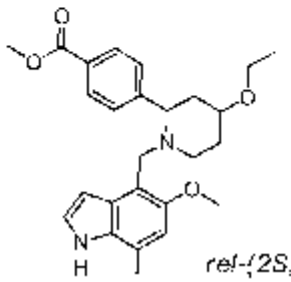
combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was dissolved in toluene/MeOH (50mL/15 mL). To the mixture at 0 °C was added trimethylsilyldiazomethane Et_2O (2M, 5 ml, 10 mmol). The mixture was then stirred at 0 °C for 1.5h. The reaction was then quenched with acetic acid. The mixture was then diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ twice, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (heptane/EtOAc = 76/24) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 377.5 (M+H).

Intermediate 6-1b;

Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(**1-**((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 6-1a**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALCEL® OJ-H column with 30% (0.2% DEA in MeOH) in CO_2 to give methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 2.6 min) and methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 4.1 min).

Intermediate 6-2:

Intermediate 6-2a; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate

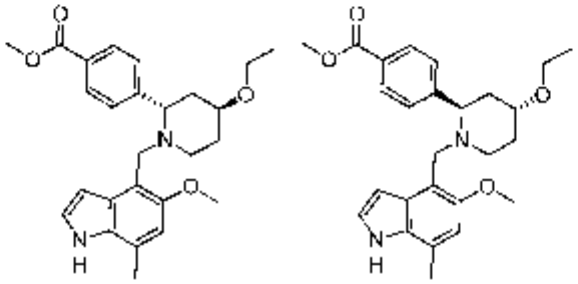


rel-(2S,4S)

A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-3**, (310 mg, 0.578 mmol) in MeOH (15 mL) and K_2CO_3 (639 mg, 4.62 mmol) was stirred for 3h under the reflux condition, and then concentrated. The resulting residue was then diluted with satd. aq. citric acid. The mixture was then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue in toluene (15 mL) and MeOH (5 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (2M in Et_2O, 2 mL, 2 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 0.25h. The reaction was then quenched with AcOH at 0 °C. The reaction mixture was diluted with 5% aq. $NaHCO_3$. The mixture was then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were concentrated. The resulting residue was purified by

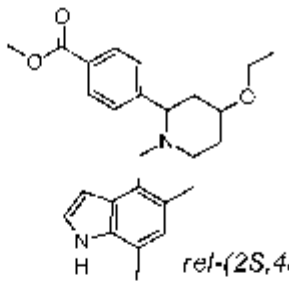
silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 1/0 to 1/7) to afford the title compound. MS (ESI+) *m/z* 437.5 (M+H).

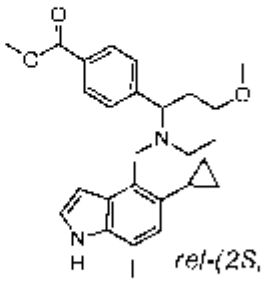
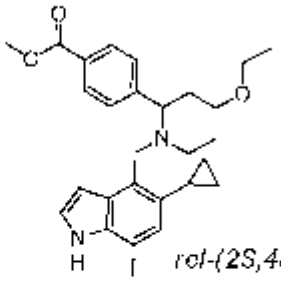
Intermediate 6-2b; methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate and **methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate**



Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 6-2a**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 35% (5mM NH_4OH in *i*PrOH) in CO_2 to afford methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (peak-1, t_r = 1.9 min) and methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (peak-2, t_r = 3.4 min).

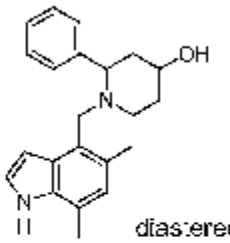
The following compounds were prepared from the appropriate intermediate by similar methods as described in the examples above:

Intermediate	Structure	chemical name / starting material	MS (*m/z*)
	Conditions for the enantiomer separation		
6-2-2a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate **Intermediate 3-2-24**	ESI+ 421.8 (M+H)
6-2-2b	Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 40% (5mM NH_4OH in *i*PrOH) in CO_2 to afford methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 1.7 min) and methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 4.4 min).		

6-2-3a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,**4***S*)-**1**-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-**4**-methoxypiperidin-2-yl)benzoate **Intermediate 3-2-25**	ESI+ 433.4 (M+H)
6-2-3b	Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate was achieved by chiral SFC using a CHIRALCEL® OJ-H column with 30% (5mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to give methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 2.0 min) and methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 4.3 min).		
6-2-4a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,**4***S*)-**1**-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate **Intermediate 4-4-10**	ESI+ 447.5 (M+H)
6-2-4b	Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 40% (5mM NH_4OH in *i*PrOH) in CO_2 to give methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 1.3 min) and methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 2.9 min).		

Example-1:

(±)-1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-1)

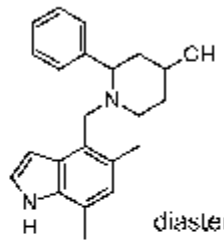


diastereomer-1

A mixture of **(±)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol** (diastereomeric mixture), **Intermediate 3-1**, (200 mg, 0.409 mmol), KOH (100 mg, 1.782 mmol), and isoamylamine (200 µL, 1.721 mmol) in EtOH (5 mL) was stirred at 100 °C under the microwave

irradiation for 1 hr. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2. The mixture was filtered through a plug of silica gel, which was rinsed with a mixture of CH_2Cl_2/MeOH (ca. 6/1). The filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH = 93/7to 85/15) to afford, in respective elution order, (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-1) as **Example-1** and diastereomer-2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, *J*=7.33 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J*=7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, found 335.2119.

Example-2:



diastereomer-2

Example-2a; (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2)

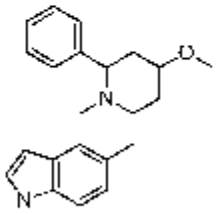
The title compound was isolated as the diastereomer-2 in the preparation of **Example-1**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.53 (br. d, *J*=8.80 Hz, 1H), 3.23 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$ 335.2123, found 335.2123.

Example-2b; (+) and (-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2).

Resolution of the enantiomers of (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2), **Example-2a**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® AD-H column with 30% (10mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to afford, in respective order, (+)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2) (peak-1, t_r = 1.6 min) and (-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2) (peak-2, t_r = 3.0 min).

Example-3:

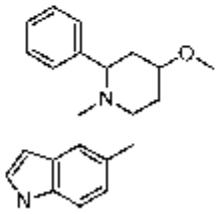
(±)-1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-1)



diastereomer-1

The title compound was synthesized from (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indole (diastereomeric mixture), **Intermediate 3-2-1**, by similar manner to the preparation of **Example-1**. Separation of the diastereomers were achieved by silica gel flash column chromatography [heptane/(10% MeOH in EtOAc) = 77/23] to afford, in respective elution order, **Example-3** (diastereomer-1), and diastereomer-2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.20 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J*=7.20, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 3.62 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 4H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 2.64 (td, *J*=3.54, 11.87 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.55 (dd, *J*=11.40, 12.13 Hz, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2278.

Example-4:



diastereomer 2

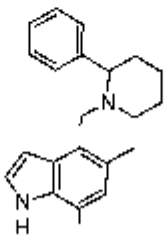
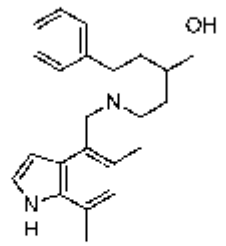
Example-4a; (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2)

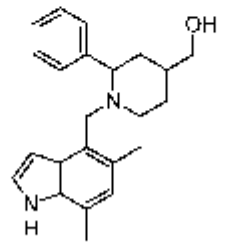
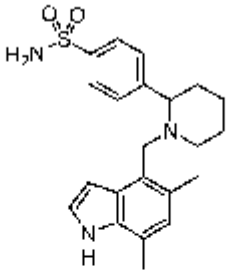
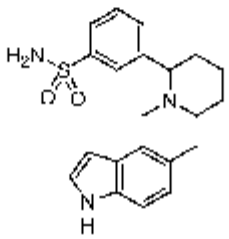
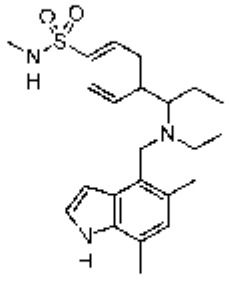
The title compound was isolated as the diastereomer-2 in the preparation of **Example-3**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.33 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, *J*=3.41, 11.24 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.31 (m, 4H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.45 - 1.54 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2276.

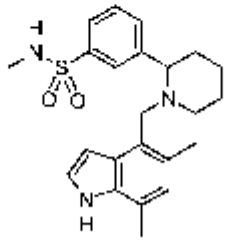
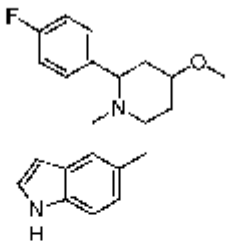
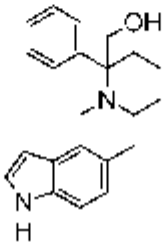
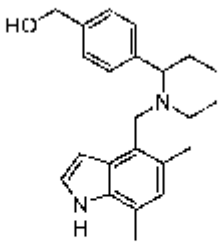
Example-4b; (+) and (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2)

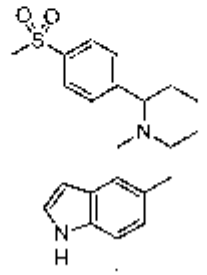
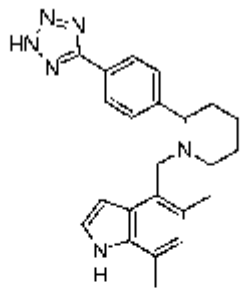
Resolution of the enantiomers of (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2), **Example-4a**, was achieved by chiral SFC using a CHIRALPAK® IB column with 30% (10mM NH_4OH in *i*PrOH) in CO_2 to afford, in respective elution order, (+)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2) (peak-1, t_r = 3.1 min) and (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2)(peak-2, t_r = 4.3 min).

The following Examples were synthesized from appropriate starting materials by applying similar methods described in the examples above:

Example	Chemical name / Chemical structure	starting materials / NMR; HRMS
	(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole	
5-1		**Intermediate 3-2-4** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H), 7.53 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 7.36 (app.t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.26 (app.t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.72 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (t, *J*=11.4 Hz, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 3 H), 1.26 - 1.47 (m, 3 H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{27}N_2$ $(M+H)^+$ 318.2096, found 318.2105.
	(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-1)	
5-2	 diastereomer-1	**Intermediate 3-2-5** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.47-7.67 (m, 5H), 7.25 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.40 (br. dd, *J*=2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.39 (d, *J*=6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2265.

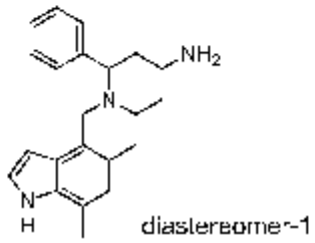
5-3	(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-2)  diastereomer-2	**Intermediate 3-2-6** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.49-7.63 (m, 5H), 7.26 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.46 (dd, *J*=2.65, 13.26 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2270.
5-4	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide 	**Intermediate 3-2-7** (isolated as a single regioisomer) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.75 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J*=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.71 (d, *J*=12.25 Hz, 1H), 3.26 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J*=2.91, 10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, *J*=4.55 Hz, 1H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 398.1902, found 398.1893.
5-5	(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide 	**Intermediate 3-2-7** (isolated as a single regioisomer) ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 10.79 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (td, *J*=1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87 (br. d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 3.54 (br. d, *J*=11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 5H), 1.76-2.02 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{20}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 398.1902, found 398.1884.
5-6	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide 	**Intermediate 3-2-8** (isolated as a single regioisomer) ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.34 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.27 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 1.73-2.04 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, found 412.2048.

	(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide	
5-7		**Intermediate 3-2-8** (isolated as a single regioisomer) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.90 (br. d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.83 (app. t, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.34 (d, *J*=13.30 Hz, 1H), 4.28 (d, *J*=13.30 Hz, 1H), 3.54 (br. d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 5H), 1.75-2.02 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, found 412.2048.
	(±)-4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole	
5-8		**Intermediate 3-2-9** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.17 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (dd, *J*=3.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.68 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.74 (dt, *J*=11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 1.98 (td, *J*=12.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{28}FN_2O$ $(M+H)^+$ 367.2186, found 367.2174.
	(±)-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol	
5-9		**Intermediate 3-2-10** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.78 (br. s., 1 H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.05 - 1.20 (m, 1 H)
	(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol	
5-10		**Intermediate 3-3** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3CN) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.71 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.29 (app. t, *J*=2.91 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, *J*=13.50 Hz, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.34 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 - 2.39 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (td, *J*=3.74, 13.23 Hz, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2278.

	(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole	
5-11		**Intermediate 3-2-18** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, *J*=2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.27 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 3H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{26}N_2O_2S$ (M+H)$^+$ 397.1950, found 397.1936.
	(±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole	
5-12		**Intermediate 4-15** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.28 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.55 (br. d, *J*=12.50 Hz, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 2.25 (m, 5H), 1.77 - 2.04 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_6$ (M+H)$^+$ 387.2297, found 387.2281.

Example-6:

(±)-1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-1)



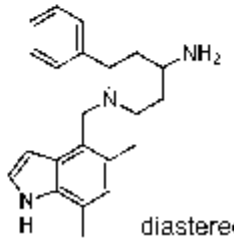
diastereomer-1

A mixture of (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-1), **Intermediate 3-2-2,** (100 mg, 0.161 mmol) and KOH (100 mg, 1.782 mmol) in EtOH (5 mL)/H_2O (0.7 mL) was stirred at 130°C under the microwave irradiation for 0.5h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2. The mixture was filtered through a plug of silica gel, which was rinsed with a mixture of CH_2Cl_2/MeOH (ca. 6/1). The combined organic layers were concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-A) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (br. d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J*=2.91, 11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, *J*=3.92, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J*=2.78, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 -

2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, found 334.2272.

Example-7:

(±)-1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2)

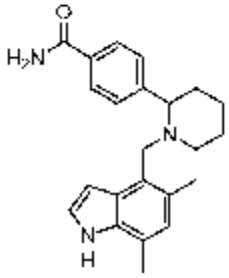


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-2), **Intermediate 3-2-3, analogously** to the preparation of **Example-6**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, *J*=7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.10, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J*=2.65, 11.49 Hz, 1H), 3.13 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, *J*=2.53, 12.25 Hz, 1H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.41 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 334.2283, found 334.2271.

Example-8:

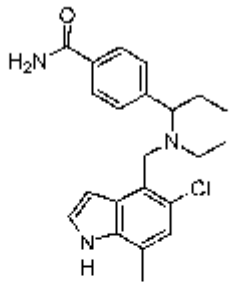
(±)-4-(1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide



A mixture of (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-11**, (100 mg, 0.201 mmol) and KOH (100 mg, 1.782 mmol) in EtOH (2 mL) was stirred at 100 °C under the microwave irradiation for 1 hr. The reaction mixture was then acidified with AcOH by pH= ca. 6. The resulted mixture was directly purified by RP-HPLC (HC-A) to afford (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide as **Example-8**, and the corresponding carboxylic acid. ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.60 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m,

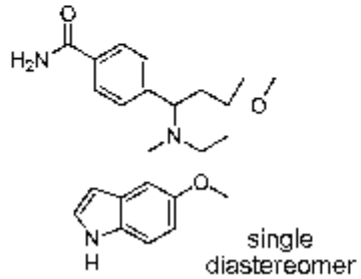
1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.62 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, found 362.2221.

The following Examples were synthesized from appropriate starting materials by applying similar methods described in the examples above:

Example	Chemical name / Chemical structure	Starting material / NMR and HRMS
	(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide	
9-1		**Intermediate 3-2-12** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.07 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.58 (dd, *J*=4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 1.72 - 2.03 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{25}N_3OCl$ $(M+H)^+$ 382.1686, found 382.1679.
9-2	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzamide *rel-(2S,4S)*	**Intermediate 3-2-15** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3CN) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.10 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.76 (br. d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.40 (d, *J*=13.30 Hz, 1H), 4.27 (d, *J*=13.30 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 392.2338, found 392.2328.

Example-10:

(±)-4-(4-Methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamide (single diastereomer)

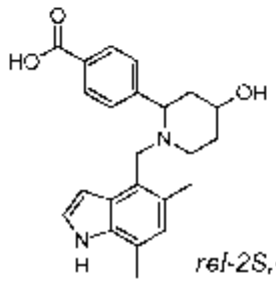


single diastereomer

A mixture of $Ba(OH)_2$ (97 mg, 0.347 mmol) and (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-4-methoxy-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (single diastereomer), **Intermediate 4-4-9**, (35 mg, 0.069 mmol) in iPrOH/H_2O (2 mL/2 mL) was stirred at 100 °C for 2h under the microwave irradiation. The reaction mixture was then acidified with AcOH until pH around 7. The resulting mixture was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, found 422.2459.

Example-11

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid



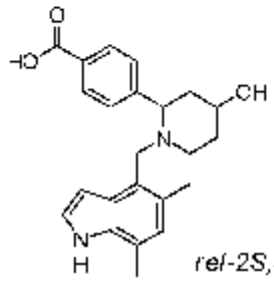
rel-2S,4S

A mixture of (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-13,** (144 mg, 0.28 mmol), KOH (100 mg, 1.782 mmol), and isoamylamine (100 µL, 0.860 mmol) in EtOH (2 mL) was stirred at 130 °C under the microwave irradiation for 2.5 hr. The reaction mixture was then acidified by AcOH by pH around 6. The mixture was purified by RP HPLC (HC-A) to afford the title compound. ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26

(m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 4H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 - 1.94 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, found 379.2012.

Example-12:

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid

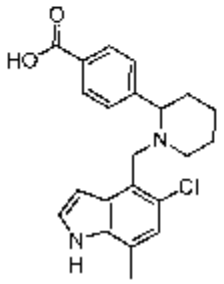


rel-2S,4R

The title compound was synthesized from (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-14**, analogously to the preparation of **Example-11.** H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=7.60 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, *J*=2.65, 12.76 Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 4H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, found 379.2014.

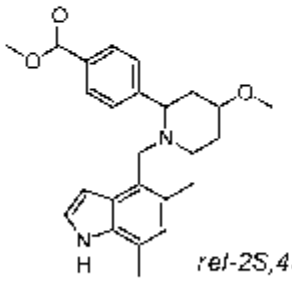
Example-13:

(±)-4-(1-((5-Chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



The title compound was synthesized from (±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-12**, analogously to the preparation of **Example-11.** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J*=4.80, 10.36 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 1.69 - 2.02 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{24}N_2O_2Cl$ $(M+H)^+$ 383.1526, found 383.1525.

Example-14:



rel-2S,4S

Example-14a; (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate

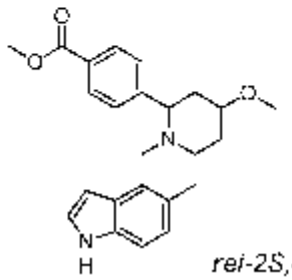
A mixture of (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-15,** (320 mg, 0.606 mmol), KOH (400 mg, 7.13 mmol), and isoamylamine (0.5 mL, 4.30 mmol) in EtOH (5 mL) was stirred at 130 °C under the microwave irradiation for 2.5 hr. The reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was then acidified by half satd. aq. citric acid. The mixture was then extracted three times with CH_2Cl_2/TFE (ca. 9/1). The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was dissolved in toluene (4 mL)/MeOH (1 mL). To the mixture was then added trimethylsilyldiazomethane in Et_2O (1 mL, 2 mmol) dropwise. The mixture was then stirred at room temperature for 2h. The reaction was quenched with AcOH. The mixture was then diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$ twice, H_2O, brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (heptane/EtOAc = 67/33) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.17 (app. t, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 4H), 2.23 - 2.33 (m, 4H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_2O_3$ (M+H) 407.2335, found 407.2326.

Example-14b; (+) and (-)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate

Resolution of the enantiomers of (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate was achieved by chiral SFC using a CHIRALCEL® OJ-H column with 30% (10mM NH_4OH in MeOH) in CO_2 to afford methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1) (peak-1, t_r = 2.4 min) and methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2) (peak-2, t_r = 3.4 min).

Example-15:

(±)-Methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate

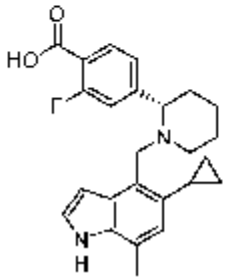


rel-2S,4R

The title compound was synthesized from (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzonitrile, **Intermediate 3-2-16**, analogously to the preparation of **Example-14**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.09 (app. t, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, *J*=12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, *J*=12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, found 407.2334.

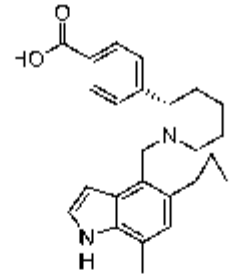
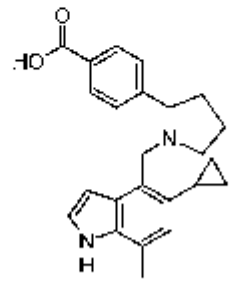
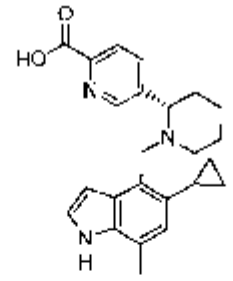
Example-16:

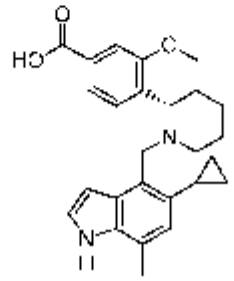
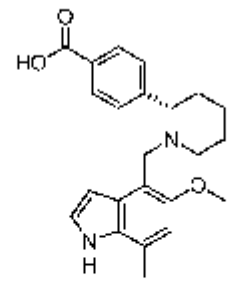
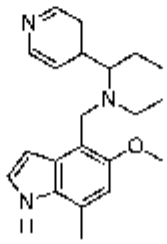
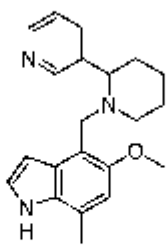
(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-fluorobenzoic acid

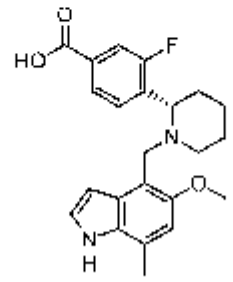
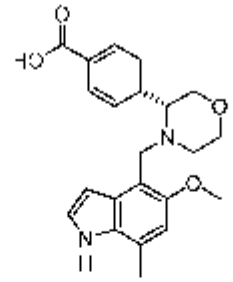
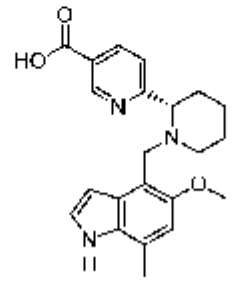
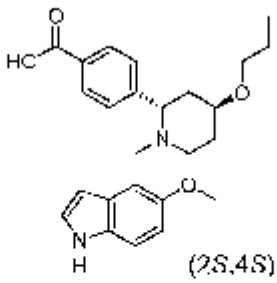


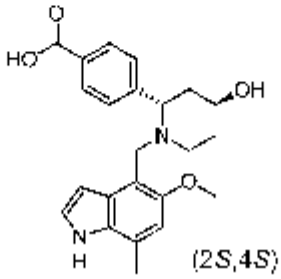
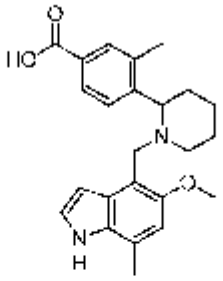
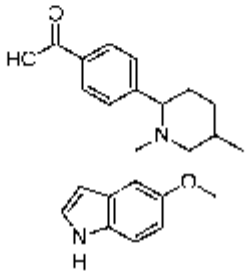
A mixture of (*S*)-*tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-((2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 3-2-22**, (370 mg, 0.711 mmol) and LiOH in H_2O (2 mL, 2 mmol) in THF (1 mL)/MeOH (1 mL) was stirred at 70 °C for 6.5h. The reaction mixture was cooled down to room temperature. The mixture was then acidified with AcOH. The mixture was then partially concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.77 (app. t, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, *J*=12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.62 - 1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{28}N_2O_2F$ $(M+H)^+$ 407.2135, found 407.2124.

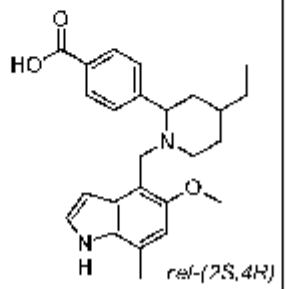
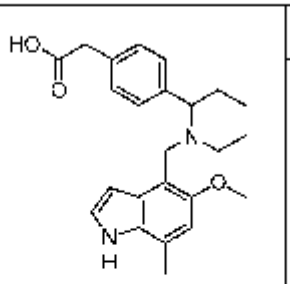
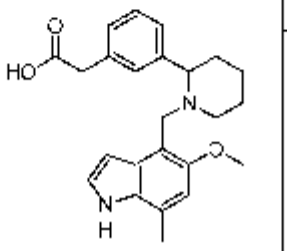
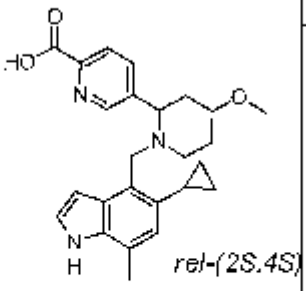
The following examples were synthesized from the appropriate starting material by applying similar methods described in the examples above:

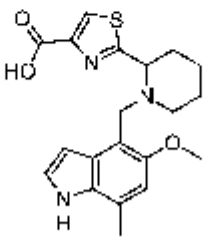
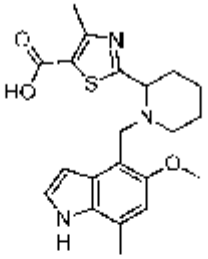
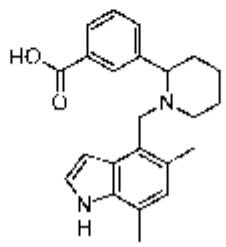
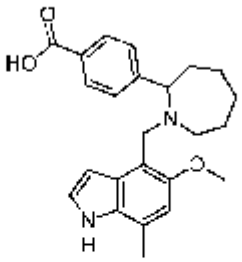
Example	Chemical name	
	Chemical structure	Starting material
		NMR and MS
	(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
17-1		**Intermediate 3-2-19**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (br. d, *J*=8.00 Hz, 2H), 7.48 (br. d, *J*=8.00 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. d, *J*=2.90 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.07 (br. d, *J*=11.10 Hz, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.46 (m, 2H), 0.59 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.59 (m, 1H), 0.07 - 0.21 (m, 1H), 0.22 - 0.03 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{29}N_2O_2$ (M+H)$^+$ 389.2229, found 389.2216.
17-2	(±)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 3-2-20**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.88 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.54 (d, *J*=13.39 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=7.07 Hz, 2H), 3.50 (d, *J*=7.58 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.47 - 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.32 (m, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 0.75 - 0.88 (m, 1H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.46 (br. s., 1H), 0.12 - 0.33 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{27}N_2O_2$ (M+H)$^+$ 375.2073, found 375.2071.
	(-)-(*S*)-5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid	
17-3		**Intermediate 3-2-21**
		^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 8.07 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.10 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (d, *J*=12.29 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*=12.30 Hz, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, *J*=11.28 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.22 (m, 2H), 1.66 - 1.89 (m, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.50 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.64 - 0.74 (m, 1H), 0.49 - 0.59 (m, 1H), 0.11 - 0.19 (m, 1H). HRMS calcd. for $C_{24}H_{28}N_3O_2$ (M+H)$^+$ 390.2182, found 390.2168.

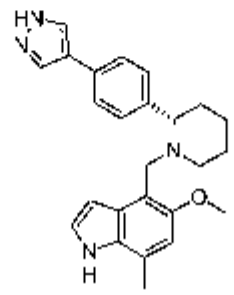
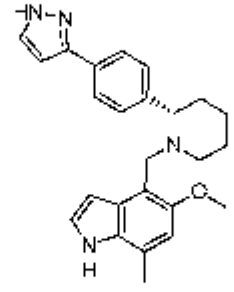
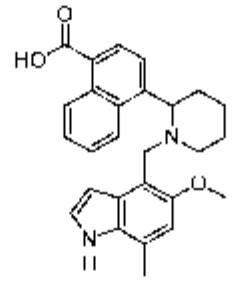
17-4	(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic acid	
		**Intermediate 3-2-23** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=1.34 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, *J*=2.02, 3.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, *J*=3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=12.23 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=11.74 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.62 - 1.82 (m, 3H), 1.35 - 1.60 (m, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 0.62 - 0.79 (m, 2H), 0.19 - 0.29 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, found 419.2318.
17-5	(-)-(*S*)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-4-25** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.06 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 3.02 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 2.49 - 2.74 (m, *J*=11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.62 - 1.85 (m, 3H), 1.25 - 1.62 (m, 3H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 379.2022, found 379.2021.
17-6	(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole	
		**Intermediate 4-4-1** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.55 (d, *J*=4.55 Hz, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.21 (dd, *J*=2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, *J*=11.90 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.11 (d, *J*=10.36 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=10.86 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 1.30 - 1.50 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{21}H_{26}N_3O$ $(M+H)^+$ 336.2076, found 336.2067.
17-7	(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole	
		**Intermediate 4-4-2** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (dd, *J*=1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J*=7.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (dd, *J*=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J*=2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=11.87 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.94 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.49 - 1.69 (m, 2H), 1.25 - 1.48 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{30}N_3O_2S$ $(M+H)^+$ 412.2059, found 412.2072.

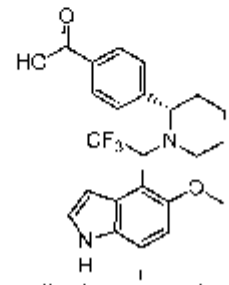
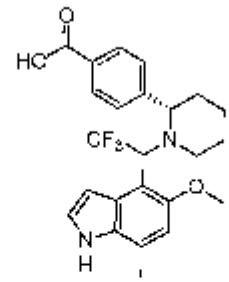
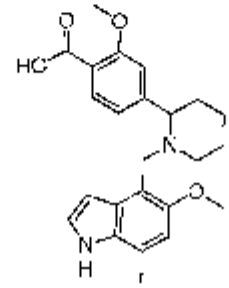
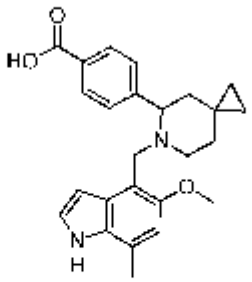
17-8	(+)-(*S*)-3-fluoro-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-4-3** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.82 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.72 (br. d, *J*=11.10 Hz, 1H), 7.61 (br. dd, *J*=7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (br. d, *J*=12.90 Hz, 1H), 3.78 (br. d, *J*=12.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (br. d, *J*=11.80 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (br. d, *J*=9.10 Hz, 1H), 1.55 - 1.75 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{26}N_2O_3F$ $(M+H)^+$ 397.1927, found 397.1916.
	(-)-(*R*)-4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic acid	
17-9		**Intermediate 4-4-4** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.59 (br. d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, *J*=3.16 Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.42 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{25}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 381.1809, found 381.1797.
17-10	(-)-(*S*)-6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic acid	
		**Intermediate 4-4-5** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, D_2O) δ 8.91 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.35 (br. d, *J*=9.30 Hz, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br. d, *J*=10.60 Hz, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (d, *J*=12.88 Hz, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 3H), 1.56 - 1.75 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{22}H_{26}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 380.1974, found 380.1960.
17-11	(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid	
	 (2*S*,4*S*)	**Intermediate 4-4-11** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.06 (d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.54 (br. d, *J*=9.20 Hz, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, *J*=6.66 Hz, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 2H), 0.98 (t, *J*=7.27 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{33}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 437.2240, found 437.2436.

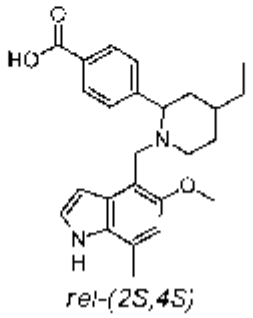
17-12	(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
	 (2*S*,4*S*)	**Intermediate 4-4-12** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.55 (br. d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (d, *J*=11.86 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, *J*=2.81, 11.62 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=11.86 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 2H), 1.61 (d, *J*=14.06 Hz, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1971, found 395.1967.
17-13	(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic acid	
		**Intermediate 4-4-13** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.94 (d, *J*=8.13 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.13 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.65 (d, *J*=12.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.74 - 2.02 (m, 4H), 1.65 (br. s., 2H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2172.
17-14	(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid (single diastereomer)	
	 single diastereomer	**Intermediate 4-4-14** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.93 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=3.10 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (br. d, *J*=2.80 Hz, 1H), 4.37 (br. d, *J*=9.70 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=13.20 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=13.20 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dd, *J*=3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=2.51, 12.65 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 1.88 - 2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, *J*=3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06 (d, *J*=7.21 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2176.

17-15	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
	 *rel-(2S,4R)*	**Intermediate 4-4-15** ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.62 (br. d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.02 (d, *J*=12.84 Hz, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 3.29 (br. d, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.57 - 1.71 (m, 2H), 1.20 - 1.41 (m, 3H), 0.87 (t, *J*=7.46 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, found 407.2358.
17-16	(±)-2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid	
		**Intermediate 4-4-16** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.31 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 3H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2181.
17-17	(±)-2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid	
		**Intermediate 4-4-17** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.24 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.63 - 2.00 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2175.
17-18	(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)picolinic acid	
	 *rel-(2S,4S)*	**Intermediate 4-4-18** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (br. d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.94 (br. d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, *J*=2.81 Hz, 1H), 4.05 (br. d, *J*=11.60 Hz, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.84 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 - 2.17 (m, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.79 (m, 1H), 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.06 - 0.18 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{30}N_3O3$ $(M+H)^+$ 420.2287, found 420.2281.

17-19	(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylic acid	
		**Intermediate 4-4-23** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=3.16 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (d, *J*=11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, *J*=11.24 Hz, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 2H), 1.40 - 1.62 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{20}H_{24}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 386.1533, found 386.1514.
17-20	(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid	
		**Intermediate 4-4-24** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1 H) 7.27 (t, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.65 (dd, *J*=2.89, 2.06 Hz, 1 H) 3.75 (d, *J*=12.10 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.53 (d, *J*=12.10 Hz, 1 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.08 (t, *J*=10.36 Hz, 1 H) 1.91 (dd, *J*=9.22, 4.72 Hz, 1 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 1.52 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H) 1.25 - 1.42 (m, 2 H); HRMS calcd. for $C_{21}H_{26}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 400.1702, found 400.1687.
17-21	(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-8** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, DMSO - d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d, *J*=7.33 Hz, 1H), 7.62 (br. d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=2.80 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 - 6.55 (m, 1H), 3.54 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 2.62 (br. d, *J*=11.40 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.48 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, found 363.2075.
17-22	(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-9** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.59 (br. d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 4.41 (d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, *J*=6.97 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 4H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.46 - 1.64 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2172.

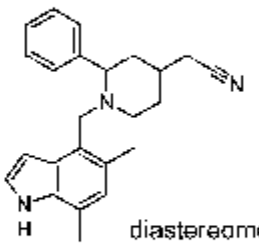
17-23	(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole	
		**Intermediate 4-10** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.60 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.49 (br. d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J*=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 - 6.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.05 (br. dd, *J*=2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76 (br. d, *J*=10.40 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.43 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.39 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{29}N_4O$ (M - H) 401.2328, found 401.2343.
17-24	(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole	
		**Intermediate 4-11** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 7.87 (br. d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.24 (app.t, *J*=2.81 Hz, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 3.80 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91 (br. d, *J*=11.74 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.50 - 1.56 (m, 1H), 1.37 - 1.50 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{29}N_4O$ (M - H) 401.2328, found 401.2334.
17-25	(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic acid	
		**Intermediate 4-12** ^{1}H NMR (rotamer exists, 400 MHz, DMSO - d_6) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.36 (br. m), 7.82 - 8.14 (br. m), 7.51 (br. s., 2H), 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.76 (m), 4.07 (br. s), 3.53 - 3.76 (m), 3.22 (br. s.), 2.86 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.33 - 1.61 (m, 4H); HRMS calcd. for $C_{27}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 429.2178, found 429.2180.

17-26	4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1)	
	 diastereomer-1	**Intermediate 4-13** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.03 (d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.30 (app. t, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (q, *J*=10.39 Hz, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.50 (d, *J*=0.73 Hz, 3H), 1.55 - 1.81 (m, 4H), 1.41 - 1.52 (m, 1H), 1.21 - 1.33 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, found 447.1895.
17-27	4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-2)	
	 diastereomer-2	**Intermediate 4-14** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.09 (d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.07 - 5.25 (m, 1H), 3.64 (br. s., 3H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 1.45 - 1.74 (m, 5H), 1.02 - 1.18 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H) 447.1896, found 447.1921.
17-28	(±)-2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-4-26** ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.63 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.87 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=2.87 Hz, 1H), 4.33 (br. dd, *J*=3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (d, *J*=12.35 Hz, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, found 409.2116.
17-29	(±)-4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoic acid	
		**Intermediate 4-4-27** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.36 (br. d, *J*=12.70 Hz, 1H), 4.14 (d, J=12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.45-0.68 (m, 4H). HRMS calc. for $C_{25}H_{27}N_2O_3$ (M-H) 403.2016, found 403.2019.

17-30	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid  *rel-(2S,4S)*	**Intermediate 4-4-28** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.62 (br. d. *J*=7.80 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, *J*=12.59 Hz, 1H), 4.17 (d, *J*=12.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.02 (t, *J*=7.34 Hz, 3H). HRMS calc. for $C_{25}H_{31}N_2O_3$ (M+H) 407.2329, found 407.2312.

Example-18:

(±)-2-(1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-1)

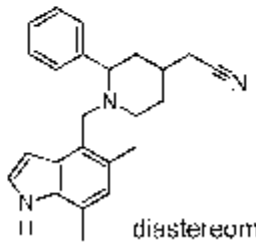


diastereomer-1

A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-((4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1), **Intermediate 4**-1, (95 mg, 0.208 mmol) and Cs_2CO_3 (300 mg, 0.921 mmol) in MeOH (5 mL) was stirred at 60 °C for 2h, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2. The mixture was then washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography [CH_2Cl_2/(10% MeOH in EtOAc) = 92/8] to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (app.t, *J*=2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, *J*=2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.40 (m, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$ 358.2283, found 358.2278.

Example-19:

(±)-2-(1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-2)

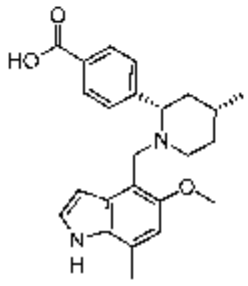


diastereomer-2

The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-((4-(cyanomethyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-2), **Intermediate 4-2**, analogously to the preparation of **Example-18**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*=7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, *J*=12.38 Hz, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, *J*=1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.12 - 1.24 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H).

Example-20:

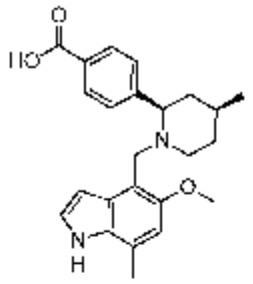
Example-20a; (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid



A mixture of *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 5-1b** peak-1 (t_r = 4.1 min), (600 mg, 1.184 mmol) and LiOH in H_2O (4 mL, 4.00 mmol) in THF (3mL)/MeOH (4 mL) was stirred at 80 °C for 6h. The mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was washed twice with CH_2Cl_2. The aqueous layer was then acidified with citric acid by pH= ca. 6. The mixture was then saturated with NaCl. The mixture was then extracted three times with EtOAc/TFE (ca. 9/1). The organic layer was then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to

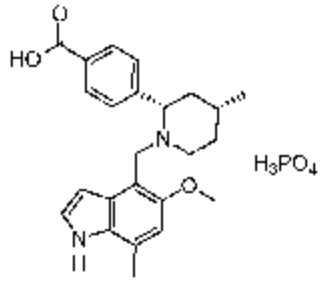
afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, *J*=2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, *J*=14.50 Hz, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.24 Hz, 3H). HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2190.

Example-20b; (-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 5-1b** peak-2 (t_r = 5.8 min), analogously to the preparation of **Example-20a**. Analytical data; same as **Example-20a**.

Example-20c; 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid phosphate salt



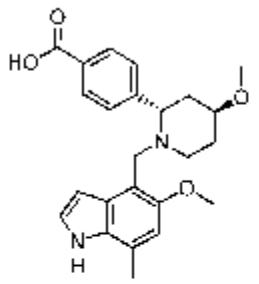
To a suspension of (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid (122 mg, 0,311 mmol) in 1.2 mL of a 1:9 mixture of methanol and acetonitrile was added H_3PO_4 (35.8 mg, 0.311 mmol, 85% aqueous) in 1.2 mL of 1:9 mixture of methanol and acetonitrile. The mixture was sonicated for 10 min. The mixture was then heated to 55 °C over 15 min and held at that temperature for 30 min. The mixture was cooled to 5 °C over 2 h and allowed to stir at 5 °C for 1 h. The mixture was then heated to 55 °C over 15 min and the process was

repeated 3 additional times. The mixture was warmed to rt and filtered, washing with 10 mL of a 1:1 mixture of acetonitrile:methyl tert-butyl ether and the solid collected was dried to give the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.78 (q, J = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H). X-ray powder diffraction:

Angle	d value	Intensity	Intensity %
2-Theta °	Angstrom	Count	%
7.7	11.509	1522	27
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

Example-21:

Example-21a; (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

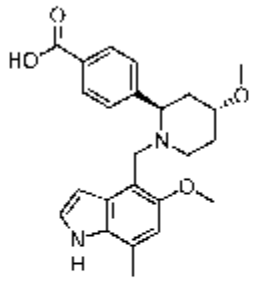


A mixture of *tert*-butyl 5-methoxy-4-(2*S*,4*S*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 5-**

2b peak-2 (t_r = 5.5 min), (30 mg, 0.057 mmol) and LiOH in H_2O (500 µL, 0.500 mmol) in THF (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) was stirred at 70 °C for 4h, and then cooled to room temperature. The mixture was then acidified with AcOH. The mixture was then partially concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. The absolute stereochemistry was determined by comparoson with enantiopure synthesis in **Example-21c**.

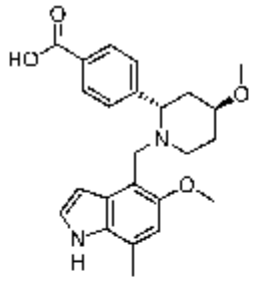
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 1.61 - 1.87 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, found 409.2119.

Example-21b; (+)-4-((2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 5-methoxy-4-(2*R*,4*R*)-(4-methoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 5-2b** peak-1 (t_r = 2.8 min),, analogously to the preparation of **Example-21a**. Analytical data; same as **Example-21a.**

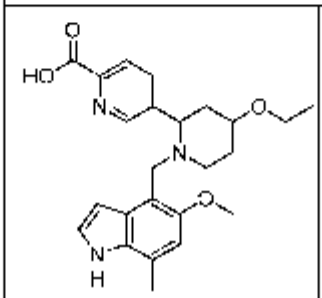
Example-21c; (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

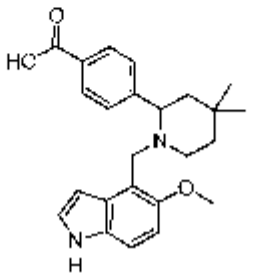


To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1.5 g, 5.18 mmol) and methyl ((2*S*,4*S*)-4-(4-methoxypiperidin-2-yl))benzoate, **Intermediate 2-12b**, (1 g, 4.01 mmol) in DCE (20 mL) was added $NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 3 days. The reaction was then quenched with

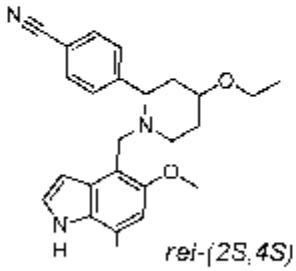
$NaBH_4$ (200 mg), followed by MeOH (5 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 0.5h. The reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was mixed with LiOH in H_2O (15 mL, 15 mmol) and THF (10 mL)/MeOH (20 mL) and was stirred at 70 °C for 22h, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was with H_2O, and then acidified with half satd. aq. $KHSO_4$ and citric acid. The mixture was then saturated with sodium chloride. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2/TFE (c.a. 9/1). The organic layer was then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. Analytical data: same as **Example-21a.**

Following examples were preparad from the corresponding peak of the enantiomer by the method described above.

Example	Chemical name structure | NMR and HRMS Starting material for enantiomer-a	
	Starting material for enantiomer-b	
22-1	(+) and (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.61 (d, *J*=0.90 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 4H), 3.61 (q, *J*=7.10 Hz, 2H), 3.34 (d, *J*=12.80 Hz, 1H), 2.84 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (t, *J*=7.10 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{31}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 424.2236, found 424.2226.
22-1a	(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid was prepared from **Intermediate 5-3-1b** enantiomer-1 (peak-1, t_r = 4.9 min).	
22-1b	(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid was prepared from **Intermediate 5-3-1b** enantiomer-2 (peak-2, t_r = 6.0 min).	

	(+) and (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid	
22-2		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.07 (d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.73 (br. d, *J*=7.50 Hz, 2H), 7.23 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, *J*=2.02, 3.12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 1.50 - 1.58 (m, 1H), 1.36 - 1.48 (m, 2H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_2O_3$ 407.2335, found 407.2344.
22-2a	(+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 5-3-2b** enantiomer-1 (peak-1, t_r = 2.4 min).	
22-2b	(-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 5-3-2b** enantiomer-2 (peak-2, t_r = 4.4 min).	

Example-23:



rel-(2S,4S)

Example-23a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile

To a solution of *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-1), **Intermediate 5-3-3b** peak-1 (t_r = 1.7 min), (25 mg, 0.050 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C was added TFA (0.5 mL). The mixture was then stirred at 0 °C for ca. 3h, and then quenched with 5% aq. $NaHCO_3$ at the same temperature. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was then washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t, *J*=2.57 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.40, 2.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, *J*=12.01 Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, *J*=2.80, 11.60 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J*=1.56, 6.97 Hz, 2H), 3.25 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.52 (td, *J*=3.56, 11.76 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 -

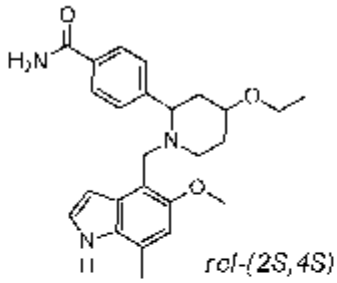
2.40 (m, 1H), 1.83 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (td, *J*=2.84, 13.94 Hz, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.18 (t, *J*=6.97 Hz, 3H). HRMS calcd. for $C_{25}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 404.2338, found 404.2333.

Example-23b; (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile

The title compound was synthesized from *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-2), **Intermediate 5-3-3b** peak-2 (t_r = 3.4 min), analogously to the preparation of **Example-23a.** Analytical data; same as **Example-23a**.

Example-24:

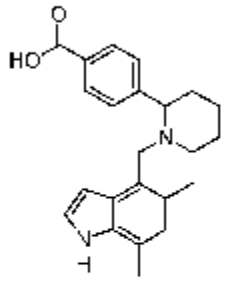
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide



rel-(2S,4S)

The title compound was synthesized *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (enantiomer-1). **Intermediate 5-3-3b** peak-1 (t_r = 1.7 min), analogously to the preparation of **Example-8.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.57 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd, *J*=2.60, 2.70 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q, *J*=6.97 Hz, 2H), 3.22 (d, *J*=12.00 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.73 (m, 2H), 1.36 - 1.53 (m, 1H), 1.09 (t, *J*=6.97 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{32}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 422.2444, found 422.2435.

Example-25:



Example-25a; (+)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

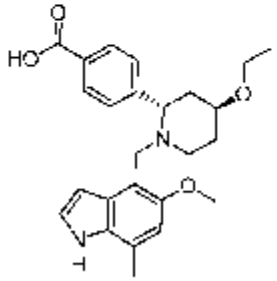
A mixture of methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-1), **Intermediate 6-1b** peak-1 (t_r = 2.6 min), (150 mg, 0.398 mmol) and KOH (50 mg, 0.891 mmol) in THF (1 mL) was stirred at room temperature for 1.5h. The mixture was then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.95 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.58 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.27 (br. d, *J*=12.40 Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.44 - 1.61 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 363.2073, found 363.2064.

Example-25b; (-)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

The title compound was synthesized from corresponding enantiomer, methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2), **Intermediate 6-1** peak-2 (t_r = 4.1 min), analogously to the preparation of **Example-25a.** Analytical data; same as **Example-25a.**

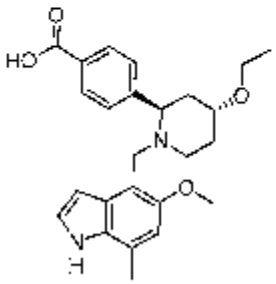
Example-26:

Example-26a; 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((+) as TFA salt)



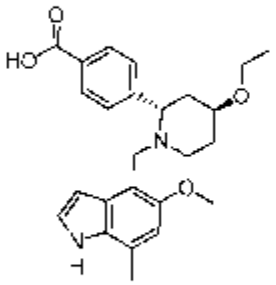
A mixture of methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 6-2b** peak-1 (tr = 1.9 min), (84 mg, 0.192 mmol) and LiOH in H_2O (1 mL, 1 mmol) in THF (1 mL)/MeOH (2 mL) was stirred at room temperature for 16h, and then then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-A) to afford the title compound. Absolute stereochemistry was determined by comparison with enantiopure synthesis in **Example-26c.** ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 8.12 (d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.66 (br. d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J*=4.28, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=13.00 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.33 (m, 2H), 2.08 (br. d, *J*=15.70 Hz, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 1.28 (t, *J*=7.03 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 423.2284, found 423.2263.

Example-26b; 4-((2*R*,4*R*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((-) as TFA salt)



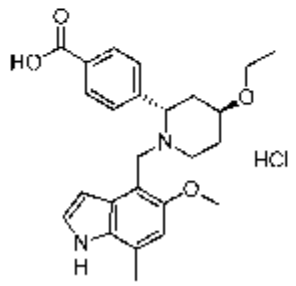
4-((2*R*,4*R*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((-) as TFA salt) was synthesized from methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate (enantiomer-2), **Intermediate 6-2b** peak-2 (t_r = 3.4 min), analogously to the preparation of **Example-26a**. Analytical data; same as **Example-26a**.

Example-26c; 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid ((+) as TFA salt)



To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 1-3**, (1.5 g, 5.18 mmol) and methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 2-13a**, (1.185 g, 4.5 mmol) in DCE (20 mL) was added $NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 21.5h. To the mixture was then added additional amount of *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (500 mg, 4.50 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for another 20h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, and then washed successively with 5% aq. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was mixed with LiOH in H_2O (15 mL, 15 mmol) and THF (10 mL)/MeOH (20 mL) and was stirred at 70 °C for 8h, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was then diluted with H_2O, and then acidified with half sald. aq. $KHSO_4$ and citric acid. The mixture was then saturated with sodium chloride. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2/TFE (c.a. 9/1). The organic layer was then dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. Analytical data; same as **Example-26a.**

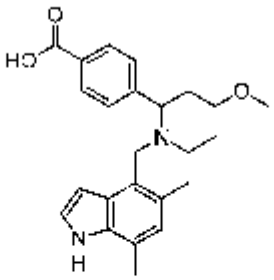
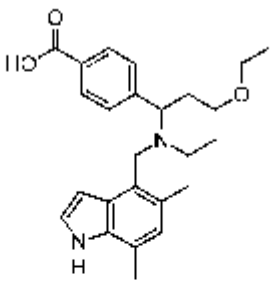
Example-26d; 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid hydrochloride

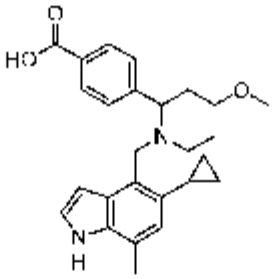
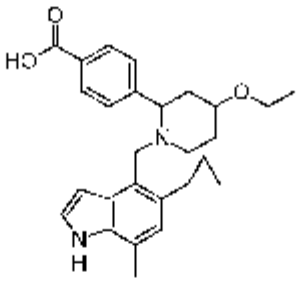


To a solution of 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid (620 mg, 1.467 mmol) in H_2O/CH_3CN (10/3 mL) was added 5M aq. HCl (500 µL, 2.500 mmol). The mixture was then lyophilized. The resulting amorphous compound was then suspended in iPrOH (300 mL). The mixture was heated to 70 °C. The mixture turned to a solution after 1.5h. The solution was then cooled to room temperature with stirring for approx. 5h. The resulting solid was collected by filtration. The solid was dried up under high vacuum at 50 °C to afford the title compound as a crystalline solid. ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, *J*=1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=6.97 Hz, 3H). X-ray powder diffraction:

Angle	d value	Intensity	Intensity %
2-Theta °	Angstrom	Count	%
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

The following Examples were synthesized from appropriate starting materials by applying similar methods described in the examples above:

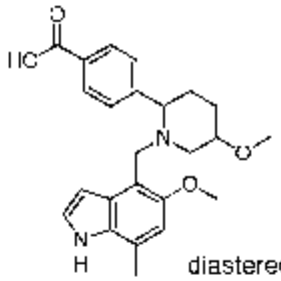
Example	structure	Chemical name NMR and HRMS
	Starting material for enantimer-a	
	Starting material for enantimer-b	
	(+) and (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid	
27-1	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.70 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.28 - 3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 - 2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.70 - 1.84 (m, 1H), 1.40 - 1.69 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 393.2178, found 393.2179.
27-1a	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Example-14a** enantiomer-1 (peak-1, t_r = 2.4 min)	
27-1b	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Example-14b** enantiomer-2 (peak-2, t_r = 3.4 min)	
	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid ((+)- as TFA saltand (-)- as TFA salt)	
27-2	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (TFA salt, 600 MHz, D_2O) δ 8.04 (d, *J*=7.79 Hz, 2H), 7.73 (br. d, *J*=7.40 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=2.84 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 3.97 (br. s, 1H), 3.65 (q, *J*=6.94 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.29 (t, *J*=7.02 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407.2335, found 407.2332.

27-2a	**4**-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid (+) as TFA salt) was prepared from **Intermediate 6-2-2b** enantiomer-1 (peak-1, t_r = 1.7 min).
27-2b	**4**-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid ((-) as TFA salt) was prepared from **Intermediate 6-2-2b** enantiomer-2 (peak-2, t_r = 4.4 min).
27-3	(+) and (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid  *rel-(2S,4S)* ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (br. d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.51 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.15 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90 (br. d, *J*=15.40 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), - 0.11 (br. s., 1H). HRMS calcd. for $C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 419.2335, found 419.2335.
27-3a	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 6-2-3b** enantiomer-1 (peak-1, t_r = 2.0 min)
27-3b	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 6-2-3b** enantiomer-2 (peak-2, t_r = 4.3 min)
27-4	(+) and (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid  *rel-(2S,4S)* ^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) δ 8.03 (d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.71 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (d, *J*=12.30 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=12.30 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.65 (q, *J*=7.00 Hz, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (br. d, *J*=11.00 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.40 (m, 2H), 2.10 (d, *J*=15.31 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.29 (t, *J*=7.00 Hz, 3H), 0.87 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.34 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). HRMS calcd. for $C_{27}H_{33}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 433.2491, found 433.2482.
27-4a	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 6-2-4b** enantiomer-1 and isolated as a TFA salt (peak-1, t_r = 1.3 min)

27-4b	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid was prepared from **Intermediate 6-2-4b** enantiomer-2 and isolated as a TFA salt (peak-2, t_r = 2.9 min)

Example-28:

(±)-4-(5-Methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1)

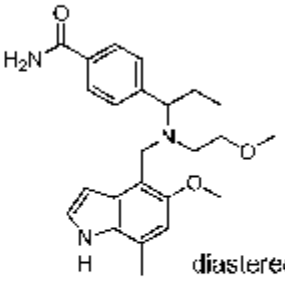


diastereomer-1

A mixture of $Ba(OH)_2$ (200 mg, 0.716 mmol) and (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyanophenyl)-5-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (diastereomer-1). **Intermediate 4-4-19,** (60 mg, 0.154 mmol) in iPrOH/H_2O (0.5/2 mL) was stirred at 100 °C for 36h. The mixture was cooled to room temperature. The aqueous layer was acidified with AcOH. The mixture was filtered through a plug of celite, which was rinsed with H_2O/MeOH (ca. 4/1). The aqueous filtrate was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=2.81, 12.23 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (dd, *J*=11.50, 11.60 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (br. d, *J*=13.60 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{29}N_2O_4$ (M+H) 409.2127, found 409.2117.

Example-29:

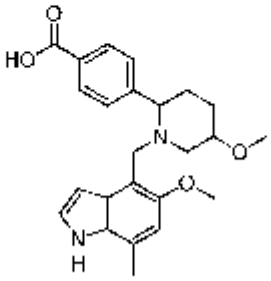
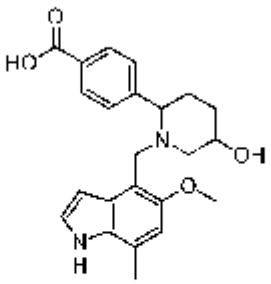
(±)-4-(5-Methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide (diastereomer-1)

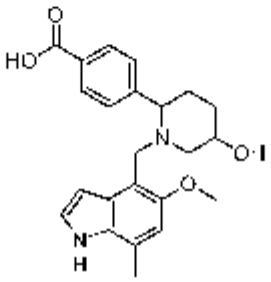


diastereomer-1

The title compound was isolated in the synthesis of **Example-28** as a minor product. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.09 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 4.50 (dd, *J*=2.87, 12.29 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=12.59 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=12.59 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{30}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 408.2280, found 408.2287.

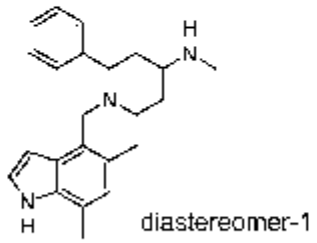
The following Examples were synthesized from appropriate starting materials by applying similar methods described in the examples above:

Example	**chemical name**	
	chemical structure	**Starting material**
		NMR and HRMS
30-1	**(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid** (diastereomer-2)	
	 diastereomer-2	**Intermediate 4-4-20**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.90-7.99 (m, 2H), 7.60 (br. d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.71 (br. d, *J*=7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, *J*=12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.21 (br. d, *J*=1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 409.2127, found 409.2119.
30-2	**(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid** (diastereomer-1)	
	 diastereomer-1	**Intermediate 4-5**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (br. d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=3.11 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, *J*=3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.79 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.15 (br. d, *J*=11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.50-1.64 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_4$ (M+H)

		395.1953, found 395.1971.
30-3	**(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid** (diastereomer-2)	
	 diastereomer-2	**Intermediate 4-6**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.98 (br. d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.61 (br. d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (br. d, *J*=10.30 Hz, 1H), 3.37 (br. d, *J*=12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (app. br. t, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 395.1953, found 395.1965.

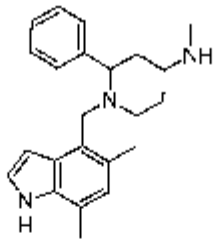
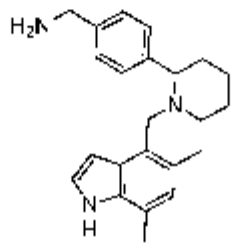
Example-31:

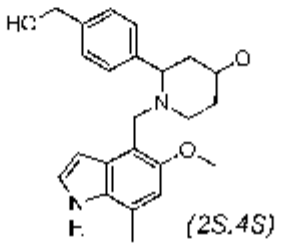
(±)-1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine-(diastereomer-1)


diastereomer-1

To a solution of (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (diastereomer-1), **Intermediate 3-2-2,** (100 mg, 0.161 mmol) in THF (5 mL) was added $LiAlH_4$ (60 mg, 1.581 mmol). The mixture was stirred at 50 °C for 15h. The reaction mixture was cooled to 0 °C. The reaction was then quenched with H_2O (60 uL), 15% aq. NaOH (60 uL), and H_2O (120 uL). The mixture was then diluted with THF. The mixture was then filtered through a plug of Celite®, which was rinsed with THF. The filtrate was then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-A) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=3.30 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*=3.16, 11.49 Hz, 1H), 3.29 (br. d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.79 - 2.83 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, found 348.2426.

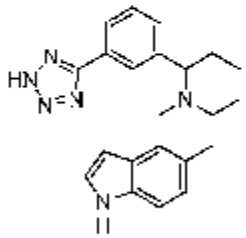
The following examples were synthesized from the appropriate starting material by applying similar methods described in the examples above:

Example	chemical name chemical structure	**Starting material** NMR and HRMS
32-1	(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2)	
	 diastereomer-2	**Intermediate 3-2-3**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, *J*=7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.85 (td, *J*=3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2440, found 348.2430.
32-2	(±)- (4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanamine	
		**Intermediate 3-2-11**
		^{1}H NMR (TFA salt, 400 MHz, D_2O) δ 7.64 (br. d, *J*=7.94 Hz, 2H), 7.55 (br. d, *J*=7.94 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 3H), 3.34 (br. d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$ 348.2434, found 348.2434.

	(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol	
32-3	 (2S,4S)	**Example-21b** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.19 (app. t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{27}H_{36}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 466.2706, found 466.2696.

Example-33:

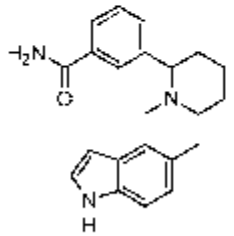
(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole



A mixture of (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-cyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 4-7**, (130 mg, 0.293 mmol), NaN_3 (58 mg, 0.88 mmol) and $CdCl_2$ (11 mg, 0.06 mmol) in DMF (1.5 mL) was stirred at 100 °C for 6 h, and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O (twice), and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-A) to afford the title compound. ^{1}H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, *J*=10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, *J*=13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.72 - 1.96 (m, 3H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_6$ $(M+H)^+$ 385.2141, found 385.2142.

Example-34:

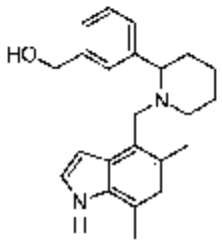
(±)-3-(1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide



A mixture of (±)-methyl 3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 4-8**, (80 mg, 0.212 mmol), $CaCl_2$ (100 mg, 0.901 mmol), and NH_4OH (33%, 10 m) in MeOH (10 mL) was stirred at 80 °C for ca. 16h. The reaction mixture was then cooled to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc. The organic phase was then washed successively with H_2O (twice), and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (HC-A) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, *J*=11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 - 2.28 (m, 3H), 1.93 - 2.15 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 3H), 1.34 - 1.63 (m, 3H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$ 362.2232, found 362.2223.

Example-35:

(±)-(3-(1-((5,7-Dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol

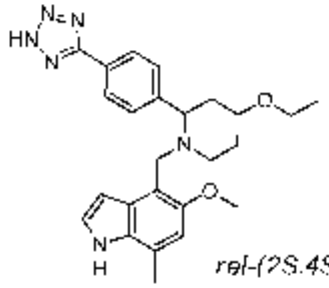


A mixture of (±)-methyl 3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate, **Intermediate 4-8**, (230 mg, 0.611 mmol) and $NaBH_4$ (200 mg, 5.29 mmol) in THF/MeOH (10 mL/5 mL) was stirred under the reflux condition for 3h. The mixture was partially concentrated. The resulting residue was then diluted with EtOAc. The mixture was then washed successively with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (HC-A) to afford the title compound. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, *J*=2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, *J*=12.13 Hz, 1H),

3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, *J*=8.30 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H); HRMS calcd. for $C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$ 349.2280, found 349.2276.

Example-36:

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole:

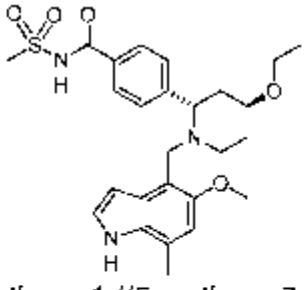


rel-(2S,4S)

To a solution of (±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-cyanophenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 5-3-3a**, (50 mg, 0.099 mmol) in DMF (1 mL) was added NaN_3 (30 mg, 0.461 mmol), followed by phosphomolybdic acid hydrate (CAS: 51429-74-4, 30 mg, 0.099 mmol). The mixture was then stirred at 110 °C for 3 days, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was then filtered through a plug of silica gel, which was rinsed with EtOAc/MeOH (ca. 4/1). The filtrate was then concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.11 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 1.86 - 2.12 (m, 2H), 1.29 (t, *J*=6.82 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{25}H_{31}N_6O_2$ $(M+H)^+$ 447.2508, found 447.2489.

Example-37:

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamide

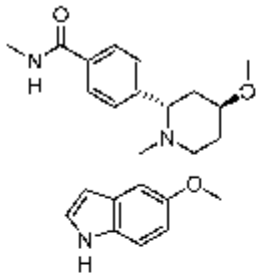


To a solution of 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid, **Example-26a**, (98 mg, 0.232 mmol) in DMF (1 mL) were added methanesulfonamide (33.1 mg, 0.348 mmol) and HATU (97 mg, 0.255 mmol), followed by Et_3N (0.097 mL, 0.696 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 20h. To the mixture

was added an additional amount of methanesulfonamide (20 mg, 0.21 mmol), and then the mixture was stirred for 48h. The reaction was quenched with MeOH /H_2O (ca. 1/1), which was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{34}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 500.2219, found 500.2207.

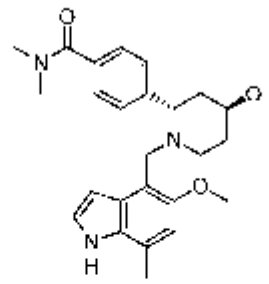
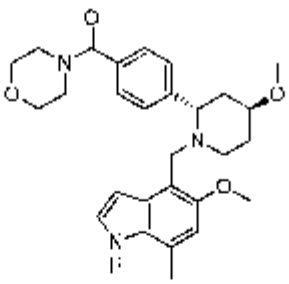
Example-38:

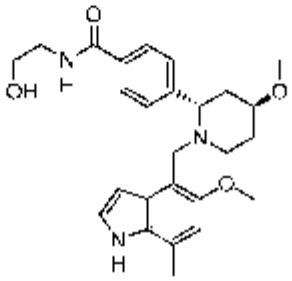
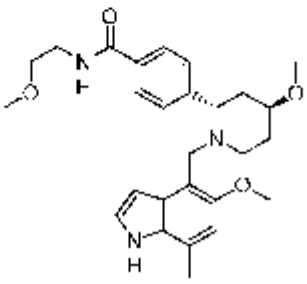
4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamide



To a solution of 4-(4-methoxy-1-(2*S*,4*S*-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid, **Example-21b**, (30 mg, 0.073 mmol) and methylamine (in THF, 100 µL, 0.2 mmol) in DMF (0.5 mL) was added a solution of EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol) and HOAt (10 mg, 0.073 mmol) in DMF (0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 13h. To the mixture was then added additional amount of EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was purified by RP-HPLC (HC-B) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, *J*=4.77 Hz, 3H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 1H) HRMS calcd. for $C_{25}H_{32}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 422.2444, found 422.2430.

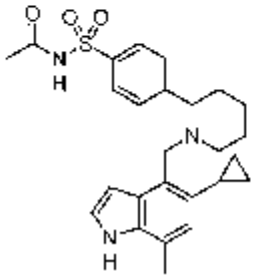
The following examples were synthesized from appropriate starting materials by applying similar methods described in the examples above:

Example	Chemical name / Chemical structure	starting material / NMR; HRMS
39-1	4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide	**Example-21b** and dimethylamine
		^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.60 (br. d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.39 (br. d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, *J*=2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, *J*=12.23 Hz, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (d, *J*=11.40 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 6H), 2.48 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 1.46 - 1.56 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{34}N_3O_3$ (M+H)$^+$ 436.2600, found 436.2589.
39-2	(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)methanone	**Example-21b** and morpholine
		^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.07 (br. s., 1H), 7.61 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J*=2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 - 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, *J*=11.70 Hz, 1H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{28}H_{36}N_3O_4$ (M+H)$^+$ 478.2706, found 478.2696.

39-3	*N*-(2-hydroxyethyl)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide	
		**Example-21b** and 2-ethanolamine
		^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (br. d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.64 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.20 (app. t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, *J*=2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.66 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 2H), 1.44 - 1.56 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{26}H_{34}N_3O_4$ (M+H)$^+$ 452.2549, found 452.2532.
39-4	4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide	
		**Example-21b** and 2-methoxyethylamine
		^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.19 (app. t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS calcd. for $C_{27}H_{36}N_3O_4$ (M+H)$^+$ 466.2706, found 466.2696.

Example-40:

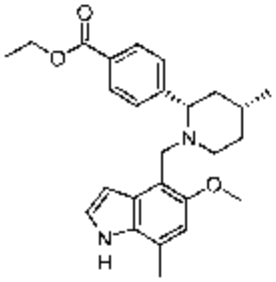
(±)-*N*-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide



The title compound was synthesized from (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-(*N*-acetylsulfamoyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate, **Intermediate 3-2-26,** analogously to the preparation of **Example-22.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.24 (app. t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J*=3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H). HRMS calcd. for $C_{25}H_{32}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 466.2159, found 466.2140.

Example-41:

Ethyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate

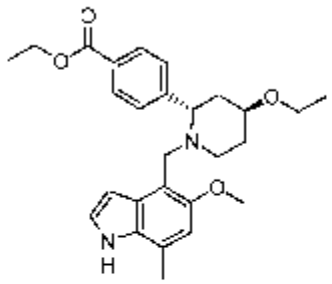


To a solution of EtOH (200 mL) was added AcCl (2.0 mL), and then the mixture was stirred at room temperature for 5 min. To the solution was added (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid, **Example-20a,** (300 mg, 0.764 mmol), and then the mixture was stirred for 12h under the reflux condition. The reaction mixture was then cooled to room temperature. The mixture was then rendered basic by satd. aq. NaHCO3, and then concentrated to remove EtOH. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic phase

was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by by silica gel flash column chromatography (heptanes/EtOAc = 100:0 to 40:60) to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.65 (d, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.19 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H) 4.38 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 3.21 (d, *J*=12.00 Hz, 1 H) 3.02 (d, *J*=12.38 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 1.70 (d, *J*=12.63 Hz, 1 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 1.40 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.26 - 1.36 (m, 1 H) 0.90 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H). HRMS calcd. for $C_{26}H_{33}N_2O_3$ (M+H) 421.2491, found 421.2475.

Example-42:

Ethyl 4-((2S,4S)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate



The title compound was synthesized analogoulsy as described in **Example 41** starting from 4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid, **Example-26c.** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.12 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H), 1.40 (t, *J*=7.12 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*=7.01 Hz, 3H). HRMS calcd. for $C_{27}H_{35}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 451.2597, found 451.2603.

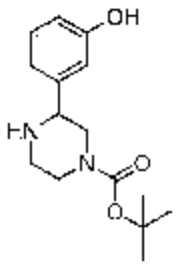
Biological Example 1: Human complement factor B ELISA assay

CVF-Bb complex prepared from purified cobra venom factor (1 μM), recombinant human complement factor B (expressed in drosophila cells and purified using standard methods) and human complement factor D (expressed in *E. Coli*, refolded and purified using standard methods). CVF-Bb complex at 3 nM concentration was incubated with test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in PBS pH 7.4 containing 10 mM $MgCl_2$ and 0.05% (w/v) CHAPS. Human complement C3 substrate purified from plasma was added to a final concentration of 1 μM. After 1 hour incubation at room temperature, the enzyme reaction was

stopped by addition of a cocktail of concentrated pan-protease inhibitors. The product of the reaction, C3a, was quantified by means of an enzyme-linked-immunosorbent assay. IC_{50} values were calculated from percentage of inhibition of CVF-Bb activity as a function of test compound concentration.

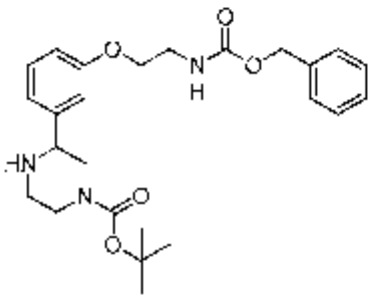
Biological Example 2: Human complement factor B TR-FRET assay

Biological Example 2.1. (+) or (-)-*tert*-Butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazine-1-carboxylate



Resolution of the enantiomers of (±)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (CAS: 889956-76-7) was achieved by chiral HPLC using a CHIRALPAK AD column with heptane/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 diethylamine to give (+) or (-)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (t_r = 9.7 min) and (-) or (+)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (t_r = 15.7 min).

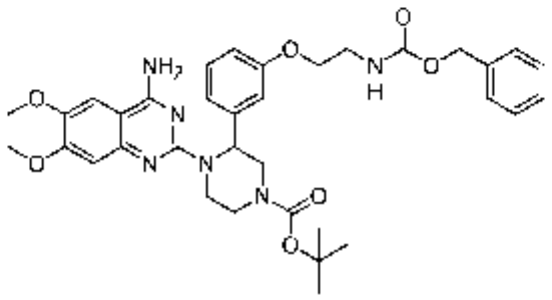
Biological Example 2.2. (+) or (-)-*tert*-Butyl 3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxylate



(+) or (-)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (t_r = 9.7 min) (**Biological Example 2.1**) (300 mg, 1.078 mmol) and benzyl 2-hydroxyethylcarbamate (210 mg, 1.078 mmol) were dissolved in THF (10 ml). Tributylphosphine (0.404 ml, 1.617 mmol) was added, and after cooling to 0°C, DEAD 40% in toluene (0.640 ml, 1.617 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 2h at 0 °C, then for ca. 16h at rt. The reaction mixture was diluted with aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt. The organic phase dried over $MgSO_4$ and concentrated in *vacuum*. The resulting residue was purified by

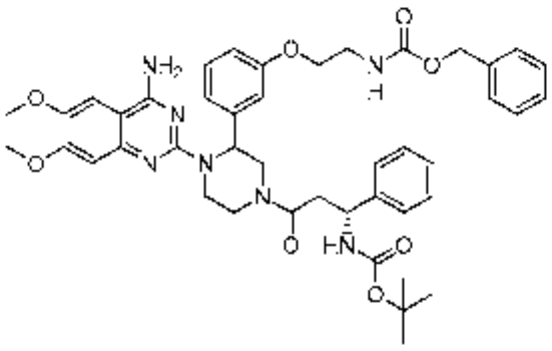
preparative HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 455.2 (M+H).

Biological Example 2.3. (+) or (-)-*tert*-Butyl 4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxylate



A solution of 2-chloro-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine (CAS: 23680-84-4) (105 mg, 0.439 mmol) and (+) or (-)-*tert*-butyl 3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.220 mmol) in isoamyl alcohol (5 ml) was stirred for 16 hr at 135 °C. After evaporation, the resulting residue was purified by preparative HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 659.2 (M+H).

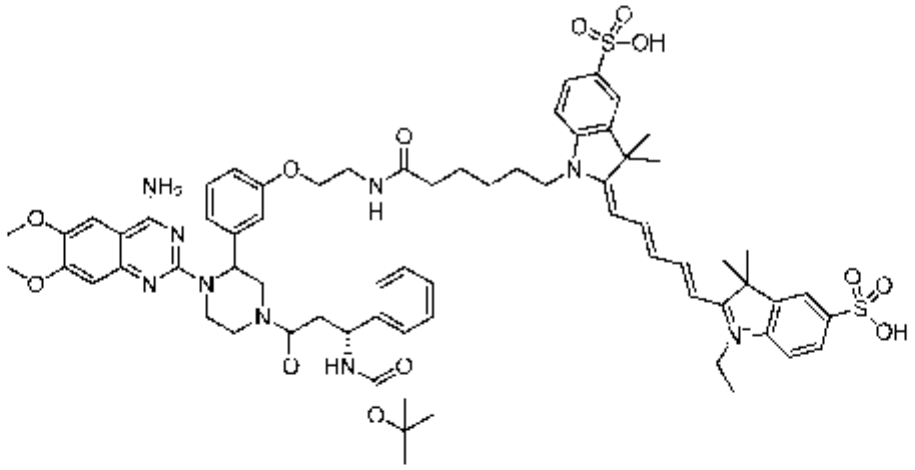
Biological Example 2.4. (+) or (-)-*tert*-Butyl ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)-3-oxo-1-phenylpropyl)carbamate



(+) or (-)-*tert*-Butyl 4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxylate (60 mg, 0.078 mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (5 ml) and stirred for 1 hr at rt. The reaction mixture was evaporated. The resulting resdue was dissolved in DMF (3 ml), and (*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoic acid (21.0 mg, 0.079 mmol), DIPEA (0.041 ml, 0.238 mmol) and HATU (60.2 mg, 0.158 mmol) were added. The solution was stirred for 16 hr at rt. The reaction mixture was filtrated and evaporated *in vacuum*. The resulting residue was purified by

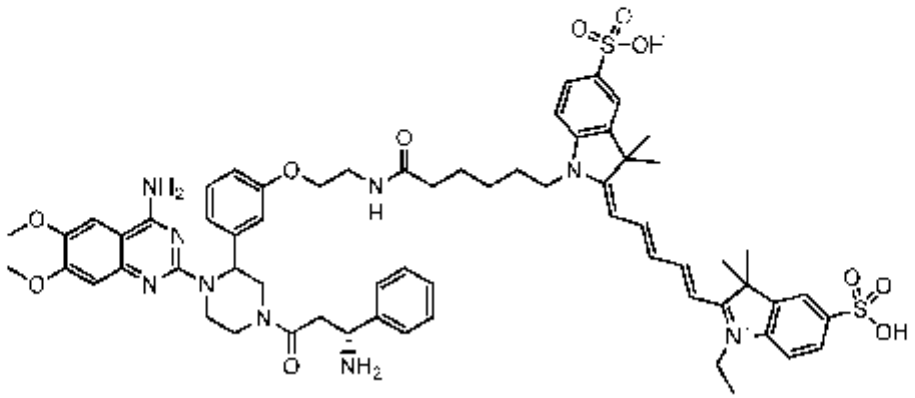
preparative HPLC (Waters SunFire™ Prep C18 OBD, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 806.2 (M+H).

Biological Example 2.5. (+) or (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-((*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium



(+) or (-)-*tert*-Butyl ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)-3-oxo-1-phenylpropyl)carbamate (17 mg, 0.021 mmol) was dissolved in EtOH (5 ml), and added Pd/C (2.24 mg, 2.109 µmol). The reaction was stirred under H_2 for 16 hr at room temperature. The reaction mixture was filtered and evaporated. The resulting residue was dissolved in DMF (2 ml), and 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-3*H*-indol-1-ium-5-sulfonate (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13.32 mg, 0.020 mmol), DIPEA (0.018 ml, 0.101 mmol) and HATU (15.40 mg, 0.040 mmol) were added. The solution stirred for 16 hr at rt. The reaction mixture evaporated in vacuum and purified by preparative HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) to give the title compound. MS (ESI+) *m/z* 656.1 (M/2).

Biological Example 2.6. (+) or (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium



(+) or (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-((*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium (4 mg, 3.05 μmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (3 ml) and stirred for 1 hr at rt. The mixture was purified by preparative HPLC (Waters Sunfire™ C18 OBD, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) to give the title compound. Fractions were combined and evaporated to dryness. The residue was dissolved in a minimum amount of CH_3CN and 1M aqueous HCl solution (3 ml, 3.00 mmol) was added. Mixture was then evaporated to give the title compound as HCl salt. ^1H NMR (HCl salt, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (M/2); Instrument: Waters UPLC Acquity; column: Acquity HSS T3 1.8μm 2.1x50mm at 50°C, eluent A: water + 0.05 % HCOOH + 3.75 mM ammonium acetate, B: CH_3CN + 0.04 % HCOOH, Gradient: 5 to 98 % B in 1.4 min, flow: 1.0 ml/min; Retention time: 0.64 min.

Biological Example 2.7. Recombinant human factor B (expressed in drosophila cells and purified using standard methods) labeled with biotin (10 nM), europium-labeled streptavidin (5 nM) and (+) or (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium (**Biological Example 2.6**, 240 nM activity agaist factor B when tested using the assay of **Biological Example**

1) (75 nM) were incubated with test compound at various concentrations up to 2 hours at room temperature in 20mM Tris/HCl, pH 7.4, 0.005% (v/v) Tween20.

The time-gated decrease in fluorescence intensity related to the competition between labeled and unlabeled factor B ligands was recorded at both 620 nm and 665 nm, 70 µs after excitation at 337 nm using a microplate spectrofluorimeter. IC_{50} values were calculated from percentage of inhibition of complement factor B-(+) or (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-ylidene)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium (**Biological Example 2.6**, 240 nM activity agaist factor B when tested using the assay of **Biological Example 1**) displacement as a function of test compound concentration.

Compounds of invention are active on factor B inhibition. Data on Table 1 collected using the assay of Biological Example 2.

Table 1

Example number	IC_{50} (µM)	Example number	IC_{50} (µM)
Example-1	>100	Example-17-24	0.035
Example-2b (+)	>100	Example-17-25	0.045
Example-2b (-)	7.9	Example-17-26	4.6
Example-3	6	Example-17-27	>100
Example-4b (+)	67	Example-17-28	0.16
Example-4b (-)	0.72	Example-18	2.8
Example-5-1	7.2	Example-19	>100
Example-5-2	7.9	Example-20a	0.009
Example-5-3	2.6	Example-20b	0.29
Example-5-4	0.18	Example-21a	0.019
Example-5-5	3.5	Example-21b	0.65
Example-5-6	0.66	Example-22-1a	0.019

Example number	IC_{50} (μM)
Example-5-7	8.3
Example-5-8	24
Example-5-9	7.1
Example-5-10	1.5
Example-5-11	1.3
Example-5-12	0.037
Example-6	14
Example-7	9. 4
Example-8	0.71
Example-9-1	2
Example-9-2	0.64
Example-10	11
Example-11	0.23
Example-12	2.3
Example-13	0.14
Example-14a	1.7
Example-15	8.7
Example-16	0.03
Example-17-1	0.019
Example-17-2	0.12
Example-17-3	0.038
Example-17-4	0.087
Example-17-5	0.03
Example-17-6	6.6
Example-17-7	4.5

Example number	IC_{50} (μM)
Example-22-1b	1.8
Example-22-2a	2.2
Example-22-2b	0.013
Example-23a	>100
Example-23b	1.8
Example-24	8.7
Example-25a	15
Example-25b	0.047
Example-26a	0.01
Example-26b	1.1
Example-27-1a	3.7
Example-27-1b	0.022
Example-27-2a	0.015
Example-27-2b	16
Example-27-3a	0.014
Example-27-3b	0.74
Example-27-4a	0.009
Example-27-4b	1.7
Example-28	1.5
Example-29	33
Example-30-1	3.4
Example-30-2	8.2
Example-30-3	1.3
Example-30-1	3.4
Example-30-2	8.2

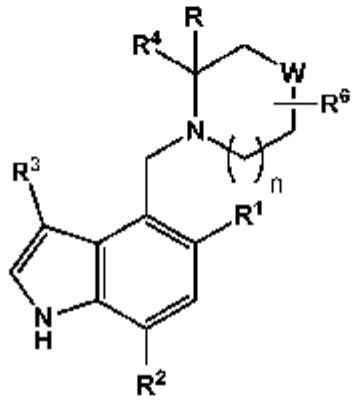
Example number	IC_{50} (μM)
Example-17-8	0.07
Example-17-9	5
Example-17-10	0.1
Example-17-11	0.015
Example-17-12	0.45
Example-17-13	0.063
Example-17-14	1.8
Example-17-15	0.023
Example-17-16	1.9
Example-17-17	2.1
Example-17-18	0.027
Example-17-19	29
Example-17-20	2.8
Example-17-21	0.84
Example-17-22	0.1
Example-17-23	1.7
Example-17-29	0.011
Example-17-30	0.013

Example number	IC_{50} (μM)
Example-30-3	1.3
Example-31	6.8
Example-32-1	36
Example-32-2	36
Example-32-3	0.34
Example-33	1.2
Example-34	2.9
Example-35	2.7
Example-36	0.02
Example-37	0.022
Example-38	0.13
Example-39-1	1.7
Example-39-2	1.8
Example-39-3	0.28
Example-39-4	0.3
Example-40	0.055
Example-41	0.165
Example-42	0.24

THE REST OF THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

What is claimed is:

1. A compound, or salt or tautomer thereof, according to Formula (I):



(I)

Wherein

n is 0, 1 or 2;

R is hydrogen, C_1-C_4alkyl, or hydroxyC_1-C_4alkyl;

R^1 is halogen, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_3-C_6cycloalkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkyl, hydroxyC_1-C_6alkyl, aminoC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxyC_1-C_6alkoxy, C_3-C_6cycloalkylC_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkoxy, -$S(O)_2C_1$-C_6alkyl, -$CH_2NHC(O)C_1$-C_4alkyl or -$OCH_2C(O)R^7$,

p is 0, 1, or 2;

R^2 is C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, hydroxyC_1-C_6alkyl or halogen;

R^3 is hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl, -$CH_2C(O)R^7$, phenyl or 5 or 6 member heteroaryl having 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, wherein the phenyl or heteroaryl is optionally substituted with 0, 1, or 2 C_1-C_4alkyl groups, and wherein alkyl and haloalkyl optionally substituted with 0 or 1 hydroxy;

R^4 is phenyl, naphthyl or heteroaryl, where the heteroaryl is a five or six member heteroaryl having 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, and where the phenyl or heteroaryl is optionally substituted by R^5 and further substituted by 0 or 1 substituents selected from halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy, hydroxy C_1-C_4alkyl, hydroxy, and cyanomethyl;

R^5 is -$C(O)R^8$, -$CH_2C(O)R^6$, R^5, -$C(O)NHSO_2C_1$-C_4alkyl, -$SO_2NHC(O)C_1$-C_4alkyl, -$SO_2N(H)_m(C_1$-C_4alkyl$)_{2-m}$, -SO_2C_1-C_4alkyl, cyano, halogen, hydroxyC_1-C_4alkyl and 5 member heteroaryl having 1-4 ring nitrogen atoms and 0 or 1 ring sulfur or oxygen atoms;

m is 0, 1, or 2;

W is O or $C(R^6)_2$;

R^6 is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, mono- and di- C_1-C_4alkylamino, C_1-C_4alkyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, cyanoC_1-C_4alkyl or C_1-C_4alkoxy; or

$C(R^6)_2$, taken in combination, form a spirocyclic carbocycle having 3 to 6 ring atoms;

R^7 is hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino or mono- and di-C_1-C_4alkylamino;

R^8 is hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino or a 5 to 7 member saturated heterocycle having 1, 2, or 3 ring heteroatoms independently selected from N, O or S; or

R^8 is mono- and di-C_1-C_4alkylamino which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy or C_1-C_4alkyl; and

R^9 is a 5 membered heteroaryl having 1 to 4 ring nitrogen atoms and 0 or 1 ring oxygen or sulfur atoms, which heterocycle is optionally substituted by 0 to 2 C_1-C_4alkyl groups.

2. A compound of claim 1, or salt or tautomer thereof, wherein n is 1.

3. The compound of either claim 1 or claim 2, or a salt or tautomer thereof, wherein W is CHR^6 or $C(CH_3)R^6$.

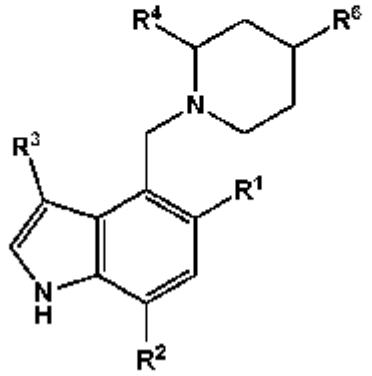
4. The compound of any one of claims 1 to 3, or a salt or tautomer thereof, wherein R^1 is hydrogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_2alkoxy, or cyclopropyl.

5. The compound of any one of claims 1 to 4, or a salt or tautomer thereof, wherein R^2 is methyl.

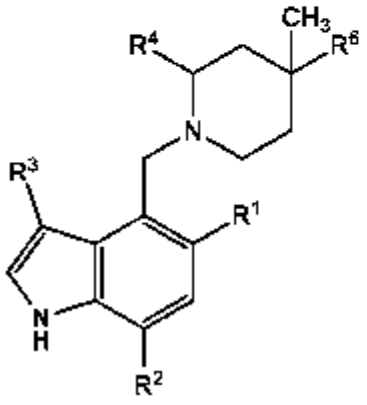
6. The compound of any one of claims 1 to 5, or a salt or tautomer thereof, wherein R^3 is hydrogen, halogen or C_1-C_4alkyl.

7. The compound of any one of claims 1 to 6, or a salt or tautomer thereof, wherein R^3 is hydrogen.

8. The compound of any one of claims 1 to 7, or salt or tautomer thereof, according to Formula (IIa) or (IIb):

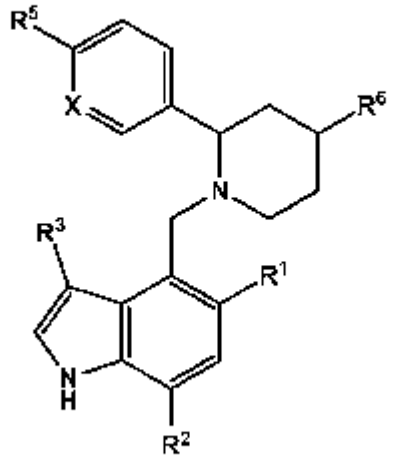


(IIa) or

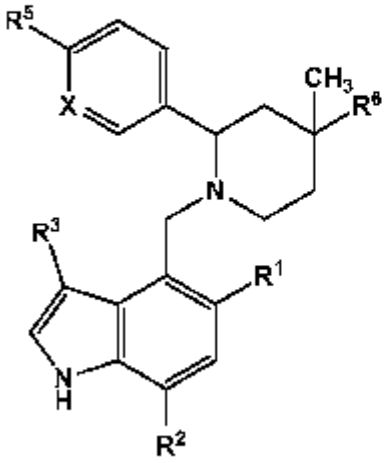


(IIb).

9. The compound of any one of claims 1 to 8, or salt or tautomer thereof, according to Formula (IIIa) or (IIIb):



(IIIa) or



(IIIb)

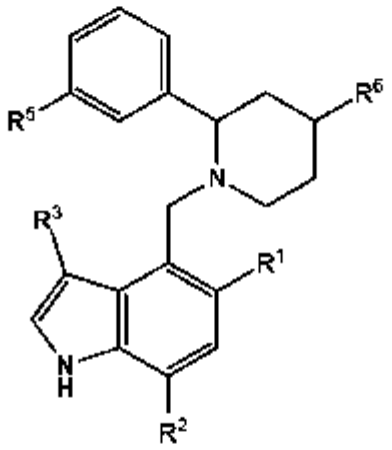
Wherein X is N or CH.

10. The compound of any one of claims 1 to 8, or a salt or tautomer thereof, wherein R^4 is pyridin-3-yl which is substituted para to the piperidine ring with R^5.

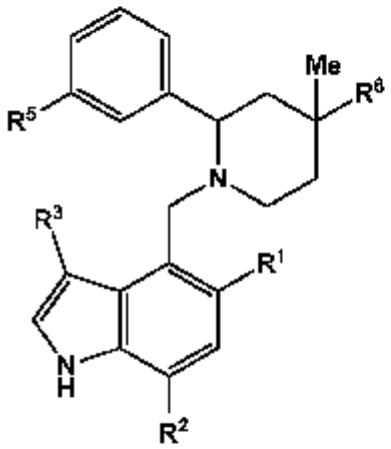
11. The compound of any one of claims 1 to 8, or a salt or tautomer thereof, wherein R^4 is phenyl substituted para to the piperidine ring with R^5 and optionally substituted with fluoro, methoxy, hydroxymethyl or hydroxy.

12. The compound of claim 11, or a salt or tautomer thereof, wherein R^4 is phenyl substituted para to the piperidine ring with R^5.

13. The compound of any one of claims 1 to 8, or salt or tautomer thereof, according to Formula (IVa) or (IVb):



(IVa) or



(IVb).

14. The compound of any one of claims 1 to 13, or a salt or tautomer thereof, wherein R^5 is CO_2H, CO_2NH_2, SO_2NH_2 or tetrazolyl.

15. The compound of claim 1, or a salt or tautomer thereof, which compound is selected from the group consisting of

w1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol;

4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;

4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol;

(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzamide;

4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamide;

4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-fluorobenzoic acid;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic acid;

5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;

4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;

3-fluoro-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic acid;

6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;

2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;

5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)picolinic acid;

2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylic acid;

2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid;

3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic acid;

4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic acid;

1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;

2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile;

4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
5-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-((4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine;
(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanamine;
(4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;
4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;
3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;
(4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
4-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamide;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamide;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide;
(4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)methanone;
N-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide;

N-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide;
4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoic acid;
4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
ethyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate;
ethyl 4-((2S,4S)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate and salts, stereoisomers and tautomers thereof.

In a sixteenth embodiment, the invention provides compounds, salts thereof and tautomers thereof of embodiment 1 in which compound is selected from the group consisting of:
(-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (diastereomer-2);
(±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-1);
(-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole (diastereomer-2);
(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-1);
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)methanol (diastereomer-2);
(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;
(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamide;
(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;
(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzenesulfonamide;
(±)-4-((2-(4-fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;
(±)-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)methanol;
(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;
(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;
(±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-1);
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2);
(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzamide;
(±)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamide (single diastereomer);
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(1-((5-chloro-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;

(±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoate;
(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-fluorobenzoic acid;
(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-(*S*)-5-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
(-)-(*S*)-4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic acid;
(-)-(*S*)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;
(±)-5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indole;
(+)-(*S*)-3-fluoro-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-(*R*)-4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic acid;
(-)-(*S*)-6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic acid;
(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic acid;
(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid (single diastereomer);
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;
(±)-2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)acetic acid;
(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)picolinic acid;
(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazole-4-carboxylic acid;
(±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid;
(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic acid;
(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;
(±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic acid;
4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);
(±)-2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2.5]octan-5-yl)benzoic acid;

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (diastereomer-1);
(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-((2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic acid;
(+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitrile;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;
(+)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid;
(-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl))benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic acid;
(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);
(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide (diastereomer-1);

(±)-4-(5-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-2);

(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-1);

(±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid (diastereomer-2);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amino-(diastereomer-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amine (diastereomer-2);

(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanamine;

(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indole;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

(±)- (3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)methanol;

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-ethoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indole;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide;

(4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)methanone;

N-(2-hydroxyethyl)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamide;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide;

(±)-*N*-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)acetamide;

ethyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoate;

ethyl 4-((2S,4S)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate and salts, stereoisomers and tautomers thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers and a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15.

17. A combination, in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1-15 and a second therapeutically active agent.

18. A method of modulating complement alternative pathway activity in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1-15.

19. A method of treating a disorder or a disease in a subject mediated by complement activation, in particular mediated by activation of the complement alternative pathway, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1-15.

20. The method of claim 19, in which the disease or disorder is selected from the group consisting of age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune

vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity.

21. A method of treating age related macular degeneration comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a composition comprising a compound of any one of claims 1-15.

22. A compound according to any one of claims 1-15, for use as a medicament.

23. Use of a compound according to any one of claims 1-15, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by complement activation or activation of the complement alternative pathway.

24. Use of a compound according to any one of claims 1-15, for the treatment of age-related macular degeneration.

25. A compound of claim 1 to 15 for use in the treatment of age-related macular degeneration, geographic atrophy, diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosa, macular edema, Behcet's uveitis, multifocal choroiditis, Vogt-Koyangi-Harada syndrome, intermediate uveitis, birdshot retino-chorioditis, sympathetic ophthalmia, ocular dicatricial pemphigoid, ocular pemphigus, nonartertic ischemic optic neuropathy, post-operative inflammation, retinal vein occlusion, neurological disorders, multiple sclerosis, stroke, Guillain Barre Syndrome, traumatic brain injury, Parkinson's disease, disorders of inappropriate or undesirable complement activation, hemodialysis complications, hyperacute allograft rejection, xenograft rejection, interleukin-2 induced toxicity during IL-2 therapy, inflammatory disorders, inflammation of autoimmune diseases, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, myocarditis, post-ischemic reperfusion conditions, myocardial infarction, balloon angioplasty, post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass, atherosclerosis, hemodialysis, renal ischemia, mesenteric artery reperfusion after aortic reconstruction, infectious disease or sepsis, immune complex disorders and autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), SLE nephritis, proliferative nephritis, liver fibrosis, hemolytic anemia, myasthenia gravis, tissue regeneration, neural regeneration, dyspnea, hemoptysis, ARDS, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, pulmonary embolisms and infarcts, pneumonia, fibrogenic dust diseases, pulmonary fibrosis, asthma, allergy, bronchoconstriction, hypersensitivity pneumonitis, parasitic diseases, Goodpasture's Syndrome, pulmonary vasculitis, Pauci-immune vasculitis, immune complex-associated inflammation, antiphospholipid syndrome, glomerulonephritis and obesity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/046515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D401/06 C07D403/06 C07D417/14
A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/5377 A61P27/00 A61P37/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/093101 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ALTMANN EVA [CH]; HOMMEL ULRICH [CH]; LORTHIOIS EDWI) 12 July 2012 (2012-07-12) the whole document	1-25
A,P	WO 2013/164802 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ADAMS CHRISTOPHER MICHAEL [US]; BABU CHARLES [US]; D) 7 November 2013 (2013-11-07) the whole document	1-25
A,P	WO 2013/192345 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DECHANTSREITER MICHAEL A [US]; GROB JONATHAN E [US];) 27 December 2013 (2013-12-27) the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2014	06/10/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Von Daacke, Axel

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JS2014/046515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012093101 A1	12-07-2012	AR 084768 A1	26-06-2013
		AU 2012204920 A1	18-07-2013
		CA 2823665 A1	12-07-2012
		CN 103402996 A	20-11-2013
		CO 6791608 A2	14-11-2013
		CR 20130333 A	04-09-2013
		EA 201391000 A1	30-12-2013
		EP 2661433 A1	13-11-2013
		GT 201300174 A	06-06-2014
		JP 2014506877 A	20-03-2014
		KR 20140027090 A	06-03-2014
		MA 34837 B1	02-01-2014
		PE 04712014 A1	13-04-2014
		SG 191844 A1	30-08-2013
		TW 201242959 A	01-11-2012
		US 2012295884 A1	22-11-2012
		UY 33858 A	31-08-2012
		WO 2012093101 A1	12-07-2012
WO 2013164802 A1	07-11-2013	TW 201348199 A	01-12-2013
		UY 34781 A	31-12-2013
		WO 2013164802 A1	07-11-2013
WO 2013192345 A1	27-12-2013	NONE	

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

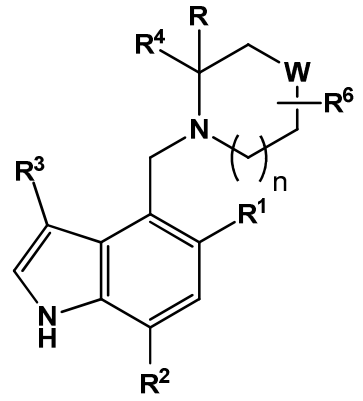
5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

un método para la elaboración de los compuestos de la invención, y sus usos terapéuticos. La presente invención proporciona además una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.

* * * * *